

**Document de référence**  
**Rapport annuel 2007**



**BIOALLIANCE**  
P h a r m a



## Sommaire

### I BioAlliance Pharma en bref

BioAlliance Pharma en 2007	01
Message des dirigeants	02
Nos réalisations 2007	05
Une stratégie de développement international	06
Chiffres clés : une année de croissance	08
BioAlliance Pharma en bourse	10

L'équipe dirigeante	11
---------------------	----

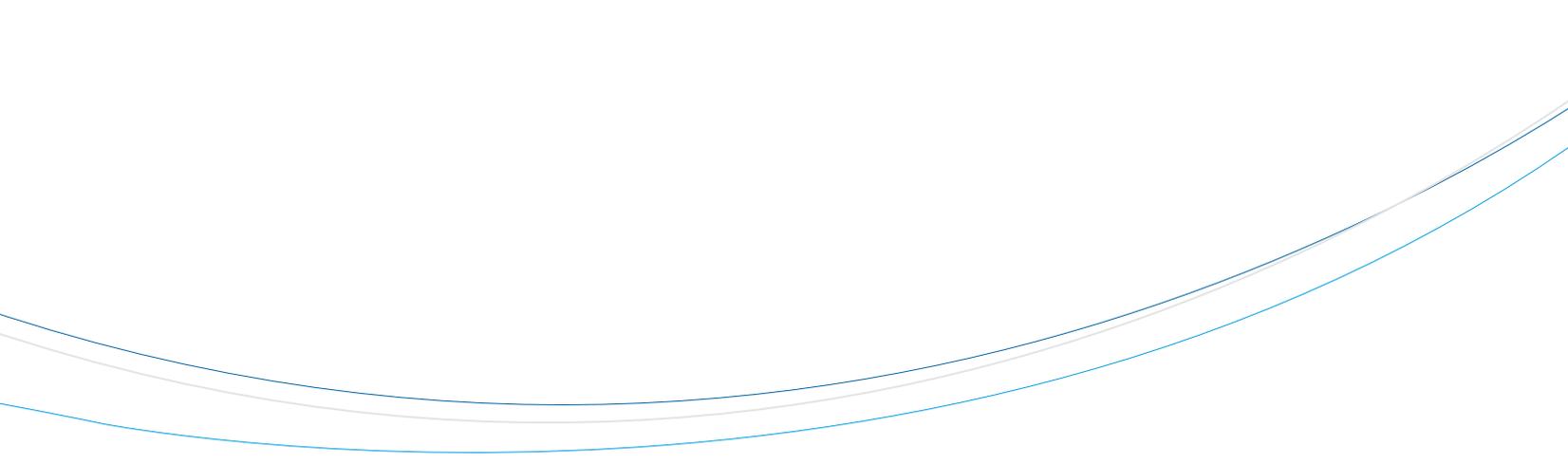
Les hommes et les femmes de BioAlliance Pharma	12
--	----

II Activité et stratégie	16
--------------------------	----

III Rapport de gestion et situation financière	42
--	----

IV États financiers	68
---------------------	----

V Informations juridiques sur la Société	120
--	-----



## Une *Specialty Pharma*\* dédiée à l'innovation au service des patients

- Des produits innovants répondant aux enjeux de résistance médicamenteuse et à des besoins médicaux non satisfaits.
- Des domaines thérapeutiques ciblés : oncologie, SIDA et infections opportunistes.
- Un modèle économique attractif comportant des risques limités.
- Une propriété intellectuelle solidement établie.

## De fortes capacités de développement à l'international

- Un portefeuille diversifié de produits avancés en Phase III en Europe, aux États-Unis et en Australie.
- Des alliances stratégiques avec des centres académiques d'excellence.
- Un développement accéléré en Recherche et Développement permettant de valoriser l'innovation.

## Une stratégie de croissance et de création de valeur

- Des compétences réglementaires et commerciales uniques.
- Un premier produit lancé sur le marché français depuis fin 2007.
- Une force de vente européenne, dédiée aux médicaments prescrits à l'hôpital, créée pour générer des revenus directs.
- Une expansion internationale via des partenariats industriels sources de revenus indirects.
- Une politique d'acquisition de produits ciblés.

\*Société biopharmaceutique dont les produits sont prescrits par des spécialistes et visent des marchés ciblés.

# Message des dirigeants



Docteur Gilles Avenard

Docteur Dominique Costantini

### Des premiers revenus issus d'un produit développé par la Société

Après 10 ans de construction et de développement, 2007 a été une année déterminante pour BioAlliance Pharma, qui reçoit ses premiers revenus provenant d'un produit développé par la Société et valide son modèle de *specialty pharma*. Le réseau d'attachés scientifiques hospitaliers de notre filiale d'exploitation Laboratoires BioAlliance Pharma a initié, en fin d'année, le lancement de ce premier médicament, Loramyc®, sur le marché français à l'hôpital, auprès de spécialistes oncologues et infectiologues.

Parallèlement, BioAlliance Pharma a signé en 2007 deux accords majeurs de commercialisation. La Société a créé en mars 2007 sa filiale SPEBIO BV basée aux Pays-Bas, à 50 % avec SpePharm. Cette filiale SPEBIO assurera la distribution du Loramyc® en Europe et prépare aujourd'hui activement le lancement européen : prix, remboursement, ciblage et mise en place de la force de vente pays par pays. Aux États-Unis, BioAlliance Pharma a confié les droits de commercialisation de Loramyc® à PAR Pharmaceuticals, Inc. dont la division spécialisée Strativa se développe auprès d'oncologues et d'infectiologues.

BioAlliance Pharma a reçu 19 millions d'euros en 2007 sur les 75 millions d'euros plus redevances prévus contractuellement.

### L'internationalisation de la Société et du Groupe

Avec ces deux accords et ces premiers revenus, BioAlliance marque de façon significative son internationalisation et son attractivité comme acteur européen dans le domaine du cancer, des infections virales graves et des infections opportunistes chez les patients immunodéprimés. La Société a mené à terme en décembre 2007 la procédure communautaire de reconnaissance

mutuelle pour le Loramyc® dans douze pays de l'Union européenne. Les premières autorisations de mise sur le marché sont arrivées début 2008, d'Angleterre, du Danemark, d'Allemagne, de Belgique et du Luxembourg, attestant de la qualité du développement du produit et de celle du dossier dans le traitement de la candidose oropharyngée du patient immunodéprimé.

Présente directement en France et dans les pays européens par ses filiales, dotée d'un partenaire commercial aux États-Unis, la Société affirme également son déploiement dans le monde par l'internationalisation de ses essais cliniques. L'année 2007 a vu la fin du recrutement dans l'essai de Phase III pour les États-Unis du miconazole Lauriad® et les deux autres essais de Phase III se sont également internationalisés : doxorubicine Transdrug® dans le cancer primitif du foie en Belgique et en Allemagne ; aciclovir Lauriad® dans l'herpès labial récidivant en Allemagne, Angleterre, République Tchèque, Pologne, États-Unis et Australie.

### Des atouts majeurs pour l'avenir

BioAlliance dispose aujourd'hui de nombreux atouts pour développer, enregistrer et commercialiser un portefeuille de produits ciblés pour des patients à risques, suivis par des spécialistes essentiellement hospitaliers.

Nos investissements en R&D, à hauteur de 11,8 millions d'euros en 2007 et en forte croissance par rapport à l'année précédente, attestent de la vitalité et du dynamisme de nos programmes de R&D : aujourd'hui notre portefeuille comporte huit programmes en développement, dont trois produits en Phase III pivot. La Société a poursuivi en 2007 son programme en matière de Nouvelles Entités, en se concentrant sur trois projets ayant pour cible le cancer et l'infection par VIH. Ces projets sont développés sur la base de contrats de recherche et de licences passés avec des organismes français de recherche en santé humaine de haut niveau, qui assurent à la Société un accès continu à l'innovation de pointe.

“ 2007 a été une année déterminante pour BioAlliance Pharma, qui reçoit ses premiers revenus provenant d'un produit développé par la Société et valide son modèle de 'specialty pharma'. ”

BioAlliance Pharma a en particulier présenté en octobre 2007, au 15<sup>e</sup> congrès de l'ESGCT – European Society of Gene and Cell Therapy, à Rotterdam (Hollande), des résultats prometteurs pour l'AMEP™ dans le traitement du mélanome invasif. Sur la base de ces résultats, la Société a décidé de sélectionner ce produit pour le faire entrer dans une phase active d'études réglementaires, préalable à son passage en Phase I dans le traitement du mélanome invasif.

Notre développement est porté par une équipe compétente et soudée, dotée d'une riche expérience internationale et extrêmement mobilisée autour du projet d'entreprise. Le Groupe BioAlliance Pharma a attiré de nouveaux collaborateurs en 2007, tant sur les nouveaux métiers de la Société (marketing, ventes, production) que sur les plans administratif et scientifique. De plus, l'ouverture récente du nouveau siège européen qui réunit l'ensemble des collaborateurs, y compris les laboratoires, donne une nouvelle dynamique à toutes les équipes de BioAlliance.

Financièrement, nous avons renforcé les fonds propres de la Société fin juillet 2007, par un placement privé d'un montant de 40 millions d'euros, auprès d'investisseurs qualifiés qui ont reconnu les avancées et la stratégie d'accélération proposée. Ce renforcement en fonds propres permet aujourd'hui, dans l'environnement financier particulièrement incertain de ce début d'année, d'envisager l'avenir sereinement sur le plan de la trésorerie. Le niveau de trésorerie permet d'accélérer le développement de BioAlliance par des acquisitions ciblées de produits complémentaires et par un renforcement de l'effort de développement sur certains projets, qui doivent amener l'entreprise à une valorisation plus conforme à ses résultats.

## **2008, une année de croissance à l'international**

L'année 2008 s'annonce comme une année riche en perspectives au cours de laquelle nous serons amenés à faire pleinement fructifier les projets engagés.

Nous allons accentuer notre présence commerciale en France en amplifiant la dynamique du lancement hospitalier de Loramyc®. En Europe, nous allons préparer notre présence commerciale sur le territoire des pays qui auront émis leur AMM nationale et auront statué sur le prix de vente du médicament. Aux États-Unis, si les résultats de l'essai en cours sont positifs, nous allons préparer en fin d'année la demande d'enregistrement du Loramyc®. Par ailleurs, la Société va poursuivre sa politique d'ouverture de nouveaux marchés ; à ce titre nous avons signé un accord de licence exclusif avec Handok Pharmaceuticals, en mars 2008, pour la commercialisation du Loramyc™ dans les pays suivants : la Corée, Taiwan, Singapour et la Malaisie.

Parallèlement, afin d'accélérer notre croissance, nous souhaitons investir sur notre propre portefeuille de R&D, en particulier sur d'autres applications Lauriad®, et acquérir des produits ciblés, complémentaires du Loramyc®, destinés au milieu hospitalier (cancer et VIH).

Le Groupe BioAlliance Pharma amorce ainsi aujourd'hui une seconde phase de croissance visant à le positionner à moyen terme comme un acteur de référence en Europe. Forte de ses talents en développement, en enregistrement et en lancement spécialisé, BioAlliance Pharma devient une véritable *specialty pharma* au service du médecin et de son patient.

Nous remercions toute l'équipe de BioAlliance, tous les experts et tous les médecins avec lesquels nous travaillons ainsi que tous nos actionnaires, pour leur soutien et leur confiance pour 2008. Cette année verra de nouveaux talents rejoindre BioAlliance. De nouveaux partenariats et de nouvelles avancées dans les projets sont programmés. L'ensemble du Groupe est aujourd'hui totalement engagé sur cette voie de croissance et de réussite.

“ Le Groupe BioAlliance Pharma amorce ainsi aujourd'hui une seconde phase de croissance visant à le positionner à moyen terme comme un acteur de référence en Europe. ”

# Nos réalisations 2007

L'ensemble des objectifs opérationnels annoncés depuis l'introduction en bourse a été réalisé.



- **Lancement** du Loramyc® en France en septembre

- **Obtention d'un prix** reconnaissant l'innovation apportée aux patients

- **Partenariats** industriels mis en place **en Europe et aux États-Unis** pour 75 millions d'euros signés plus redevances significatives

- Levée de fonds de 40 millions d'euros en août pour accélérer la **croissance du Groupe**



- **En Europe**, clôture de la procédure de reconnaissance mutuelle pour le **Loramyc®** en décembre

- **Internationalisation** des 3 essais de Phase III en novembre :

- **Loramyc®** aux États-Unis fin du recrutement des patients

- **Doxorubicine Transdrug®** extension en Europe

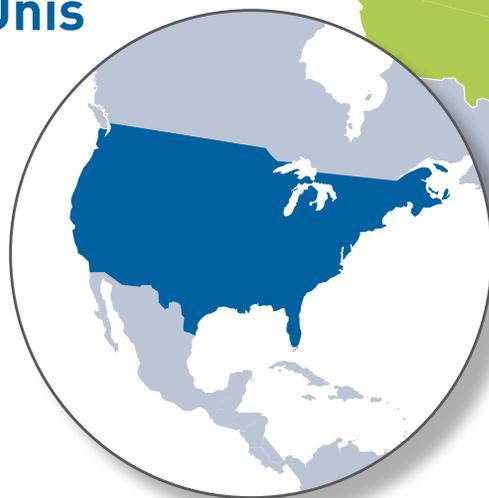
- **Aciclovir Lauriad®** extension aux États-Unis, en Australie et en Europe

- **Résultats prometteurs** publiés pour une nouvelle entité, l'AMEP™, dans un modèle de mélanome invasif

# Une stratégie de développement international pour préparer l'avenir

Notre ambition : devenir une *Specialty Pharma* de référence en Europe, dans les domaines de l'oncologie, du HIV et des maladies infectieuses ou opportunistes touchant les patients immunodéprimés. Apporter aux patients des réponses innovantes à des besoins médicaux insatisfaits, en s'attachant particulièrement à la lutte contre la résistance aux médicaments.

## Un partenaire clé aux États-Unis



### ● PRÉSENCE EN TERME DE R&D

Afrique du Sud, Allemagne, Angleterre, Australie, Belgique, Canada, États-Unis, France, Italie, Pologne, République Tchèque

### ● PARTENARIATS COMMERCIAUX

Laboratoires BioAlliance Pharma en France  
SpeBio en Europe hors France  
PAR Pharmaceutical aux États-Unis  
Handok en Corée, Taïwan, Singapour et Malaisie

**Une organisation commerciale  
européenne**



**Un nouveau partenaire  
stratégique en Asie**



**Des essais cliniques internationaux**

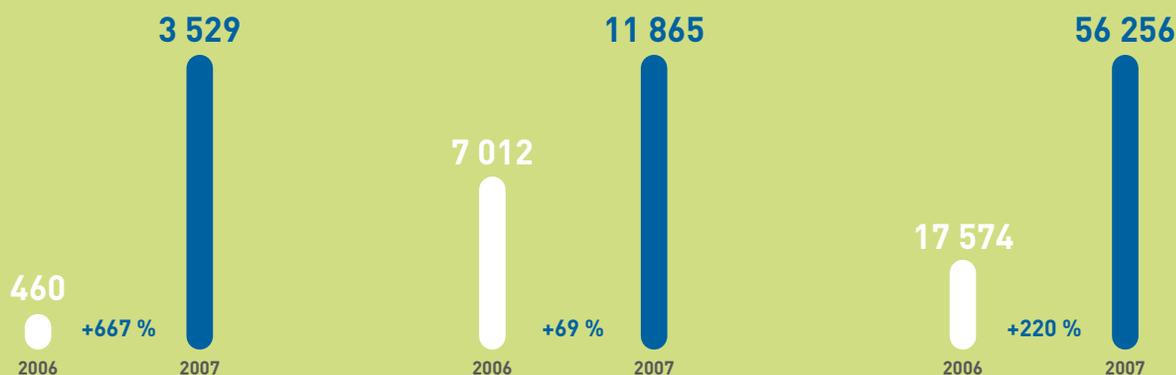
# Une année de croissance



## Chiffres clés

(en milliers d'euros) - Normes IFRS

	2007	2006
Chiffre d'affaires	3,529	460
R&D	11,865	7,012
Résultat opérationnel	(19,565)	(13,638)
Résultat financier	1,317	473
Résultat net	(18,249)	(13,165)
Résultat net par action	(1,46)	(1,52)
Capacité d'autofinancement	(17,732)	(11,734)
Variation du BFR	11,183	(440)
Flux générés par l'exploitation	(6,549)	(12,174)
Flux d'investissement	(540)	(89)
Flux de financement	45,770	724
Variation de la trésorerie	38,681	(11,539)
Trésorerie nette fin d'année	56,256	17,574
Effectifs	71	55



### Chiffre d'affaires : les premiers revenus

(en milliers d'euros)

Sous l'impulsion des accords de partenariat signés en 2007, le chiffre d'affaires évolue de manière très significative. BioAlliance Pharma s'établit comme une *Specialty Pharma* avec l'amorce des premières ventes de Loramyc® en France.

### R&D : des investissements pour l'avenir

(en milliers d'euros)

Les investissements accrus en Recherche et Développement témoignent du dynamisme des projets de la société, avec trois produits en Phase III, et permettent de consolider un portefeuille de produits équilibré, source de débouchés commerciaux et de partenariats pour l'avenir.

### Trésorerie : les moyens pour créer de la valeur

(en milliers d'euros)

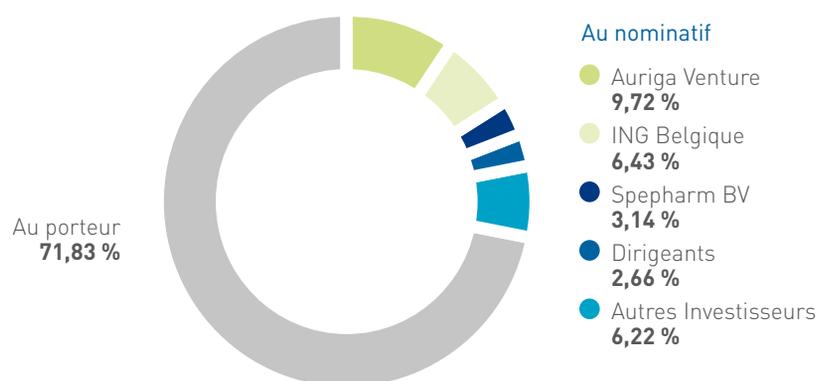
Au 31 décembre 2007, BioAlliance dispose d'une trésorerie fortement renforcée, permettant de soutenir la croissance future et notamment les projets de développement interne ainsi que les acquisitions ciblées de produits complémentaires.

# BioAlliance Pharma en bourse

## Fiche ISIN

- Code ISIN / Euronext - FR0010095596
- Code Mnémonique - BIO
- Place de cotation - Euronext Paris
- Marché - Valeurs locales - Compartiment C
- Date d'introduction en bourse : décembre 2005
- Action ordinaire - Continu
- Nombre de titres au 31 décembre 2007 :  
12,461,894

## Répartition de l'actionnariat au 31/12/2007



## Calendrier financier

- **31 Janvier 2008**  
Publication du chiffre d'affaires du quatrième trimestre 2007
- **29 Février 2008**  
Publication des comptes consolidés 2007  
Réunion SFAF au « Palais Brongniart »
- **11 Avril 2008**  
Publication du document de référence 2007
- **29 Avril 2008**  
Assemblée générale annuelle  
au siège de BioAlliance Pharma
- **30 Avril 2008**  
Publication du chiffre d'affaires  
du premier trimestre 2008
- **21 Juillet 2008**  
Publication du chiffre d'affaires  
du deuxième trimestre 2008
- **28 Août 2008**  
Publication des comptes consolidés semestriels  
au 30 juin 2008  
Réunion SFAF à la « Maison de la Chimie »
- **30 Octobre 2008**  
Publication du chiffre d'affaires  
du troisième trimestre 2008
- **Janvier 2009**  
Publication du chiffre d'affaires  
du quatrième trimestre 2008

## Évolution du cours de bourse en 2007

Cours au 1er janvier	Cours au 31 décembre	Cours le plus haut	Cours le plus bas	Valorisation au 31/12
14,80 €	9,70 €	15,10 €	8,36 €	120,88 M€

# L'équipe dirigeante

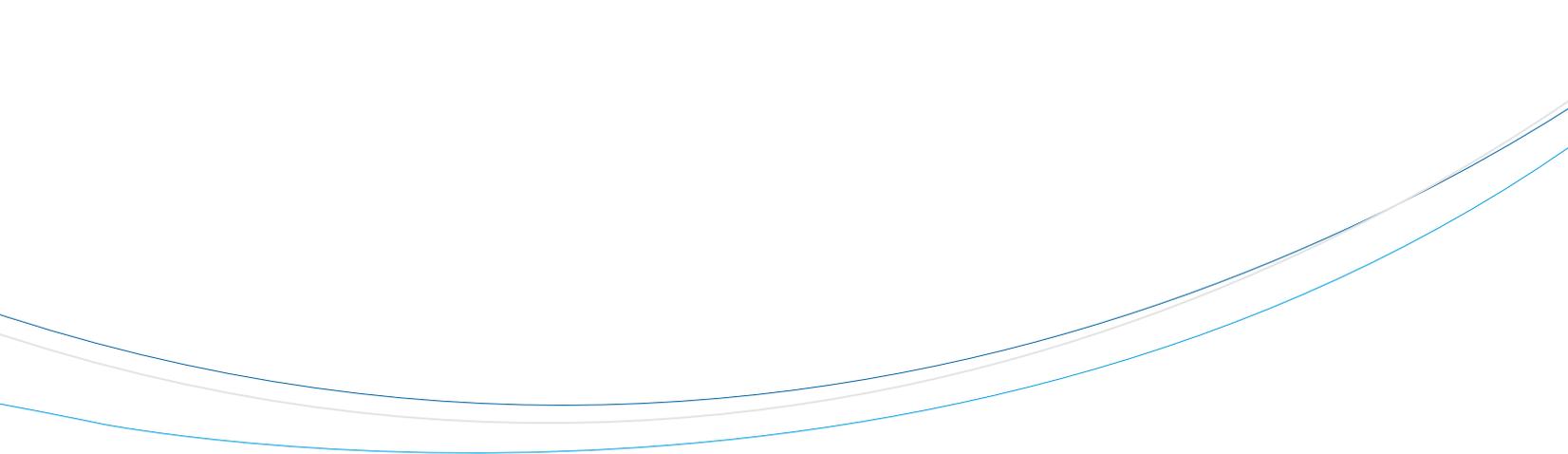
BioAlliance Pharma : une alliance d'expériences académiques et industrielles.



# Les femmes et les hommes de BioAlliance Pharma

Une équipe mobilisée de la recherche au marché.







<b>CHAPITRE 1.</b>	<b>BIOALLIANCE PHARMA EN BREF</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE 2.</b>	<b>BIOALLIANCE PHARMA : ACTIVITÉ ET STRATÉGIE</b>	<b>16</b>
<b>2.1.</b>	<b>Présentation générale et stratégie</b>	<b>16</b>
2.1.1.	Présentation de la Société et historique	16
2.1.2.	Modèle économique et stratégie de croissance	17
2.1.3.	Avantages compétitifs	19
2.1.4.	Développement commercial et internationalisation	21
<b>2.2.</b>	<b>Recherche et Développement</b>	<b>21</b>
2.2.1.	Principes et organisation	21
2.2.2.	Cadre réglementaire	22
2.2.3.	Projets en Recherche & Développement	24
2.2.4.	Propriété intellectuelle, brevets et licences	27
<b>2.3.</b>	<b>Produits et marchés</b>	<b>29</b>
2.3.1.	Loramyc® et le marché de la candidose oropharyngée	30
2.3.2.	Aciclovir Lauriad® et le marché de l'herpès labial	34
2.3.3.	Fentanyl Lauriad® et le marché de la douleur des patients cancéreux	35
2.3.4.	Doxorubicine Transdrug® et le marché du cancer du foie	36
2.3.5.	BA011 – inhibiteurs d'intégrase et marché de l'infection à VIH	37
2.3.6.	BA015 – AMEP™ et marché du mélanome	38
2.3.7.	BA016/023 et marché des cancers invasifs	38
<b>CHAPITRE 3.</b>	<b>RAPPORT DE GESTION ET SITUATION FINANCIÈRE</b>	<b>42</b>
<b>CHAPITRE 4.</b>	<b>ÉTATS FINANCIERS</b>	<b>68</b>
<b>CHAPITRE 5.</b>	<b>INFORMATIONS JURIDIQUES SUR LA SOCIÉTÉ</b>	<b>120</b>

# ●○○ Chapitre 2

## BioAlliance Pharma : activité et stratégie

### 2.1 PRÉSENTATION GÉNÉRALE ET STRATÉGIE

#### 2.1.1 PRÉSENTATION DE LA SOCIÉTÉ ET HISTORIQUE

BioAlliance Pharma est une entreprise biopharmaceutique, organisée selon le modèle économique de la *specialty pharma*, qui développe et commercialise des produits innovants dans les spécialités de cancérologie et infectiologie, notamment dans les infections opportunistes chez les patients immunodéprimés ou les complications de la chimiothérapie. BioAlliance Pharma a pour ambition de devenir un acteur de référence en Europe dans ces domaines.

La Société concentre ainsi son activité sur des marchés thérapeutiques en forte évolution – cancers, maladies virales graves (VIH...), maladies infectieuses opportunistes – qui répondent aux besoins de médecins spécialistes, principalement en milieu hospitalier.

La Société conçoit et réalise des produits innovants à partir de principes actifs déjà reconnus sur le marché, dont le profil d'efficacité et de tolérance est bien établi mais également en développant des nouvelles entités. Elle cible plus précisément des maladies pour lesquelles les besoins médicaux sont insuffisamment satisfaits et pour lesquelles le phénomène de résistance aux médicaments entraîne des conséquences particulièrement graves. En effet, depuis sa création en 1997, la lutte contre la résistance aux médicaments est au cœur des choix de développement de la Société.

Les actions permettant de contrôler ou prévenir l'apparition d'une résistance ou un échec thérapeutique sont multiples :

- › favoriser le bon suivi du traitement (observance ou adhérence du patient à son traitement) ;
- › délivrer des concentrations suffisantes du médicament au site de la maladie permettant une pression continue sur la cellule ou l'organisme causal ;
- › contourner les mécanismes biologiques de résistance (à titre d'exemple les pompes transmembranaires) grâce à un meilleur ciblage intracellulaire ; et
- › attaquer de nouvelles cibles avec des nouvelles entités.

Dans ce contexte, la Société a privilégié le développement de trois gammes de projets autour de :

- › **La technologie Lauriad®** : améliorer la délivrance au site de la maladie

La première approche adoptée par la Société est celle du développement de technologies d'amélioration de la délivrance des médicaments, recherchées par l'industrie pharmaceutique afin d'améliorer l'efficacité des médicaments et prolonger la durée de vie des produits.

La technologie Lauriad® permet l'adhésion d'un comprimé gingival mucoadhésif sur la muqueuse buccale. Elle améliore ainsi la délivrance au moyen d'une libération précoce et prolongée des agents thérapeutiques au site de la maladie. Cette libération est adaptée aux maladies locales des muqueuses et facilitée par une prise unique quotidienne.

BioAlliance Pharma a ainsi développé le miconazole Lauriad® (Loramyc®) dans le traitement de la candidose oropharyngée. L'AMM France a été obtenue en octobre 2006, le prix de remboursement en France en août 2007. La Société a conduit au cours de l'année 2007 une procédure de reconnaissance mutuelle en Europe, qui s'est conclue positivement pour douze pays en décembre 2007. Au premier trimestre 2008, la Société a déjà reçu les autorisations de mise sur le marché, en provenance du Danemark, de l'Angleterre, de l'Allemagne, de la Belgique et du Luxembourg. Elle reste dans l'attente, au cours de l'année 2008, des AMM provenant des agences des pays suivants : Irlande, Espagne, Italie, Suède, Finlande, Norvège et Pays-Bas. Le miconazole Lauriad® (Loramyc®) fait également l'objet d'un essai pivot de Phase III aux États-Unis, essai dont les inclusions ont été finalisées en novembre 2007.

La Société a aussi développé l'aciclovir Lauriad® pour le traitement de l'herpès labial. Début 2007, la Société a obtenu les premières autorisations des autorités compétentes en Australie, en France et en République Tchèque, permettant l'entrée en Phase III de ce produit. Ce programme international de Phase III de l'aciclovir Lauriad® s'est également étendu à d'autres pays au cours de l'année 2007, notamment aux États-Unis et en Pologne, où le recrutement se poursuit.

Au vu des résultats positifs obtenus sur les premières applications de Lauriad®, la Société a décidé de réaliser une nouvelle application destinée à la douleur chronique de

patients cancéreux. Le fentanyl (dérivé morphinique puissant) a été choisi comme principe actif entrant dans la composition du fentanyl Lauriad®. Cette formulation de fentanyl, sous forme de comprimé gingival adhésif, est conçue pour une administration adaptée à la douleur chronique.

➤ **La technologie Transdrug®** : améliorer la délivrance par ciblage intracellulaire

La technologie Transdrug®, issue des nanotechnologies, est spécialement conçue pour le ciblage intracellulaire, améliorant l'efficacité et la tolérance des médicaments.

Le premier produit en développement de la Société utilisant la technologie Transdrug® est à base de doxorubicine, un agent de chimiothérapie majeur indiqué pour de nombreux cancers. Doxorubicine Transdrug® a fait l'objet d'un essai clinique de Phase I/II pour le traitement du cancer primitif du foie, dont les résultats encourageants ont été publiés en septembre 2006 (ACOS). La Société a reçu en décembre 2006 l'accord de l'AFSSAPS pour un essai pivot de Phase II-III en Europe dans les cancers primitifs du foie inopérables. Cet essai randomisé international (France, Belgique, Allemagne et Australie en mai 2008) de Phase III a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de doxorubicine Transdrug® lors de cures répétées, par comparaison avec la pratique clinique standard existante *standard of care* dans le service hospitalier.

Une nouvelle application de cette technologie nano-particulaire a été mise au point avec un anticancéreux, l'irinotécan, indiqué dans le cancer du colon. L'irinotécan Transdrug® est conçu pour une administration par voie orale de ce principe actif. La formulation nano particulaire a été finalisée, les études de tolérance et d'efficacité *in vivo* sont en cours.

➤ **Les NE** : des nouvelles entités innovantes visant de nouvelles cibles thérapeutiques

La Société développe un portefeuille de nouveaux médicaments (*New Entities* ou NE) visant de nouvelles cibles thérapeutiques et destinés aux marchés de l'oncologie et du VIH. Ces nouveaux médicaments, développés sur la base de contrats de recherche et de licences passés avec des organismes de recherche français, sont à un stade préclinique.

L'AMEP™, biothérapie issue de ces programmes, a été étudiée avec succès *in vitro* et *in vivo* dans des modèles de mélanomes invasifs. La Société fait actuellement entrer ce produit en phase de développement toxico-réglementaire et prépare un essai clinique dans le mélanome métastatique.

### Historique

BioAlliance Pharma a développé ses activités au travers de programmes de recherche sur la résistance aux traitements anticancéreux et antiviraux qui ont été financés en 1998 et 1999 majoritairement par ses fondateurs et ont ensuite bénéficié de subventions d'organismes publics français et européens d'aide à la recherche.

Une première levée de fonds en février 1999 a permis de financer la création d'un laboratoire installé dans les locaux de la faculté de pharmacie de Châtenay-Malabry dédié au développement industriel de nouvelles formes galéniques de médicaments anticancéreux. Ces fonds ont en outre permis à la Société d'initier ses premiers essais cliniques sur des produits issus des technologies Lauriad® à partir de 2000 et des technologies Transdrug® à partir de 2001, ainsi que des projets de recherche relatifs à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques et à de nouveaux médicaments (NE) agissant sur ces cibles.

D'autres levées de fonds en 2000, puis 2003-2004, ont fait entrer 27 millions d'euros de fonds de capital risque dans le capital de la Société et permis de mener les essais cliniques sur les produits issus des deux technologies, puis de finaliser un dossier européen pour le Loramyc® en 2005.

Pour faire face au développement de ses essais cliniques et préparer le lancement du Loramyc®, la Société a placé ses titres sur le marché d'Euronext Paris (compartiment C) le 7 décembre 2005, pour un montant de 30 millions d'euros (NYSE-EURONEXT : BIO).

Plus récemment, la Société a effectué en juillet 2007 une levée de fonds par voie de placement privé, dont le produit brut s'est élevé à 40 millions d'euros. L'objectif de cette opération était de renforcer la position de trésorerie de la Société et de lui permettre d'accélérer sa croissance, notamment par l'acquisition ciblée de produits synergiques avec le Loramyc®. L'objectif était également d'accélérer le passage en clinique des programmes de nouvelles entités prometteuses et d'activer le développement de plusieurs applications thérapeutiques, en capitalisant sur la technologie adhésive Lauriad®, déjà validée avec le Loramyc®.

## 2.1.2 MODÈLE ÉCONOMIQUE ET STRATÉGIE DE CROISSANCE

### 2.1.2.1 MODÈLE ÉCONOMIQUE

Le terme *specialty pharma* désigne une activité de développement ou de commercialisation de médicaments destinés à des populations particulières sélectionnées, principalement suivies par des spécialistes. BioAlliance a choisi de développer des produits pour des patients présentant des maladies sévères ou des besoins médicaux non satisfaits, en prenant particulièrement en compte les problèmes de résistance. Par rapport aux médicaments destinés à l'ensemble de la population suivie en médecine générale, ce modèle d'entreprise spécialisée permet des développements de produits innovants plus rapides, des coûts de Recherche et Développement moins élevés et des équipes de ventes spécialisées beaucoup plus restreintes car elles interviennent sur des marchés de niche ciblés. Il permet également de bénéficier d'un prix de remboursement spécifique pour les produits d'innovation destinés à des populations volontairement restreintes. L'ensemble de ces facteurs concourent à maximiser la rentabilité de l'entreprise et favorisent une croissance rapide.

BioAlliance Pharma a choisi de privilégier les caractéristiques suivantes de ce modèle.

***Développer des médicaments dans des marchés où la demande en nouveaux produits est continue et les besoins médicaux insatisfaits***

En décidant de consacrer son activité à la lutte contre la résistance aux médicaments, un problème de santé publique dont l'importance ne cesse de croître, la Société cible des marchés en forte expansion (oncologie, VIH, maladies opportunistes), pour lesquels existent de réels besoins d'amélioration de la prise en charge thérapeutique.

Les causes classiques de résistance aux traitements comprennent l'insuffisance de suivi du traitement par le patient et le non-respect du dosage prescrit. BioAlliance Pharma a choisi de prévenir et de traiter cette résistance dès son apparition, en mettant en œuvre des technologies innovantes facilitant la délivrance des médicaments sur des cibles infectieuses ou cellulaires. Elle entend ainsi améliorer l'efficacité du traitement et simplifier la vie du patient fragilisé, tout en réduisant les effets indésirables.

BioAlliance Pharma développe aussi des nouvelles entités (NE) qui agissent directement sur de nouvelles cibles thérapeutiques, pour lesquelles aucun mécanisme de résistance ne s'est encore développé.

***Cibler des marchés dont la pénétration requiert une force de vente limitée : marchés hospitaliers et de médecine spécialisée***

BioAlliance Pharma développe des produits répondant aux besoins de médecins spécialistes, principalement en milieu hospitalier (oncologie, VIH, maladies opportunistes). Le Groupe a créé son infrastructure de marketing et de vente dédiée aux besoins spécifiques d'un nombre limité de prescripteurs spécialisés et de leurs malades. Il vise l'établissement progressif d'un lien privilégié avec les praticiens, mettant à leur disposition ses innovations au service de leurs malades. Le marché du cancer et des infections opportunistes qui l'accompagnent, malgré le considérable besoin thérapeutique existant, demeure un marché très fragmenté, avec des tailles de marché trop restreintes pour des acteurs majeurs de l'industrie pharmaceutique. Ceci permet à des sociétés biopharmaceutiques de développer leur propre portefeuille pour ces domaines particuliers.

Pour les applications de ses médicaments qui viseraient des marchés plus larges que les marchés ciblés décrits ci-dessus et au sein desquels les prescripteurs seraient plus nombreux (pédiatrie, gériatrie ou médecine générale), BioAlliance Pharma pourra privilégier des accords de partenariat avec des acteurs de l'industrie pharmaceutique qui possèdent des ressources commerciales couvrant ces nombreux prescripteurs.

***Limiter les risques et les coûts de développement grâce à des produits innovants, conçus à partir de principes actifs déjà reconnus sur le marché et dont le profil d'efficacité et de tolérance est bien établi***

En capitalisant sur des données scientifiques existantes concernant des principes actifs connus, la Société peut concentrer ses efforts sur le développement de modes de délivrance originaux de ces principes actifs qui leur confèrent un profil pharmacologique innovant.

Cette stratégie permet à la Société de réduire le risque global lié au développement de ses produits, ainsi que les délais et les coûts correspondants. Cette stratégie permet ainsi d'obtenir des produits présentant un meilleur rapport bénéfices/risques pour des indications choisies.

***Limiter les risques et les coûts de développement en privilégiant un positionnement sur des maladies sévères***

Le positionnement de la Société sur les maladies sévères à travers doxorubicine Transdrug® et les NE doit lui permettre d'accélérer le développement de nouveaux produits dans ces secteurs, grâce notamment à certaines réglementations spécifiques comme l'enregistrement *Fast Track* (enregistrement accéléré pour les maladies sévères) ou le statut de médicament « orphelin » qui autorise un seul essai pivot avant l'obtention de l'AMM et qui confère une protection supplémentaire.

## 2.1.2.2 STRATÉGIE DE CROISSANCE

Fort de son positionnement sur des marchés ciblés, le Groupe BioAlliance Pharma poursuit une stratégie de croissance qui repose sur l'équilibre de son portefeuille de produits et la diversification de ses sources de revenu.

***Construire un portefeuille de produits comportant des risques indépendants***

Les produits développés par la Société ne sont ni en relation d'interdépendance les uns vis-à-vis des autres, ni dépendants d'une technologie unique, ce qui permet à la Société de limiter l'impact que pourrait avoir l'arrêt éventuel du développement d'une technologie ou d'un produit sur le reste des activités de développement de la Société.

Dans le même temps, les connaissances accumulées pour chaque produit utilisant la technologie de délivrance Lauriad® ou la technologie nanoparticulaire de Transdrug® peuvent permettre d'optimiser et accélérer le développement d'autres produits élaborés autour de la même technologie, notamment par une meilleure connaissance de la tolérance et des procédés de fabrication et d'industrialisation des produits.

La recherche de produits complémentaires en licence européenne permet également de limiter les risques de développement du portefeuille de BioAlliance. Ces produits, indépendants sur le plan des risques de développement puisque développés par d'autres sociétés jusqu'à un stade avancé, peuvent bénéficier du savoir-faire de BioAlliance en développement et en enregistrement sur le marché européen.

***Assurer à l'entreprise une double source de revenus : des revenus directs en Europe et des revenus indirects dans le reste du monde***

Dans l'objectif de s'établir comme un acteur clé en Europe dans le domaine spécialisé de l'oncologie/infectiologie, le Groupe BioAlliance Pharma commercialise directement les produits de son portefeuille en Europe, au travers de filiales de commercialisation. En dehors de l'Europe, BioAlliance Pharma se développe au travers de partenariats industriels bien placés sur ces mêmes marchés. Cette stratégie assure à l'entreprise une double source de revenus : des revenus directs en Europe par un réseau de commercialisation propre : filiale d'exploitation en France et joint-venture SpeBio établie aux Pays-Bas, et des revenus indirects dans le reste du monde, provenant d'accords de licence.

### **2.1.3 AVANTAGES COMPÉTITIFS**

La Société dispose aujourd'hui d'avantages compétitifs forts :

- un premier produit sur le marché en Europe : le Loramyc® – miconazole Lauriad® ;
- des partenariats commerciaux sources de revenus et de débouchés internationaux ;
- un portefeuille équilibré incluant 3 produits matures ;
- une équipe dirigeante dotée d'une expérience internationale ;
- un accès continu à l'innovation de pointe, reflet de sa notoriété dans le milieu de la recherche ;
- un portefeuille solide et bien établi de brevets et marques.

***Un premier produit sur le marché en Europe : le Loramyc® –miconazole Lauriad®***

BioAlliance Pharma a obtenu sa première autorisation de mise sur le marché en octobre 2006 pour le miconazole Lauriad® ou Loramyc®. La Société a ensuite obtenu en France, en août 2007, un prix de vente reflétant l'innovation apportée par le médicament.

Le Loramyc® vise à la fois le marché du VIH et celui du cancer, en ciblant le traitement de la candidose oropharyngée, une maladie potentiellement grave qui peut se développer chez les malades immunodéprimés (cancers sous traitement de chimiothérapie ou de radiothérapie ou

malades infectés par le VIH). Le principe actif est volontairement ciblé au niveau de la cavité buccale et de l'oropharynx, ce qui permet d'obtenir une activité antifongique optimale.

Fin 2007, le Groupe BioAlliance Pharma a initié le lancement du Loramyc® en France, essentiellement auprès de médecins hospitaliers spécialisés (cancer, sida).

La Société prévoit d'étendre ensuite, en 2008, le lancement de Loramyc® en Europe. Dans le cadre de la procédure européenne de reconnaissance mutuelle qui s'est finalisée fin 2007, la Société a obtenu les premières autorisations de mise sur le marché dans certains pays européens (Angleterre, Danemark, Allemagne, Belgique et Luxembourg) début 2008 et envisage une mise sur le marché en 2008 dans au moins un grand pays (Angleterre). L'indication approuvée est le traitement des candidoses oropharyngées chez les patients immunodéprimés.

Cette stratégie de lancement successif du Loramyc® en France, en Europe et ultérieurement aux États-Unis, permet de générer des revenus et également d'établir le socle commercial sur lequel pourront se greffer d'autres produits.

***Des partenariats commerciaux sources de revenus et de débouchés internationaux***

En prévision du lancement du Loramyc® sur les marchés européens et américain, la Société a conclu, au cours de l'année 2007, deux accords de licence importants d'un montant potentiel de 75 millions d'euros (en fonction des étapes d'enregistrement et de ventes), auxquels s'ajoutent des royalties significatives : l'un avec la Société hollandaise Spepharm pour la création d'une filiale commune de commercialisation en Europe (SpeBio), l'autre avec la Société américaine PAR Pharmaceutical, pour la commercialisation du Loramyc® aux États-Unis. Dans le cadre de ces accords, les premiers revenus reçus en 2007 s'élèvent à 19 millions d'euros.

La mise en place de cette structure de partenariats commerciaux assure à la Société des revenus significatifs au fur et à mesure du développement et de la vente des produits. De plus, disposant désormais d'une base commerciale en Europe et aux États-Unis, la Société se situe en position privilégiée pour saisir avec profit des opportunités d'acquisition de produits en phase avancée de développement.

***Un portefeuille équilibré incluant 3 produits matures en phase avancée de développement (Phase III) : miconazole Lauriad® (Loramyc®), doxorubicine Transdrug® et aciclovir Lauriad®***

BioAlliance Pharma termine actuellement un essai pivot de Phase III aux États-Unis. La fin du recrutement a été annoncée en novembre 2007. La FDA a accepté le principe d'une indication du miconazole Lauriad® (Loramyc®) pour la candidose oropharyngée, sous réserve des résultats de l'essai attendus au cours de l'année 2008.

La Société a reçu en décembre 2006 l'accord de l'AFSSAPS pour son essai clinique de Phase II-III concernant doxorubicine Transdrug® dans le cancer primitif du foie. Cet essai pivot va permettre d'évaluer l'efficacité et la tolérance en cures répétées de doxorubicine Transdrug® en comparaison avec la pratique clinique standard existante *standard of care* (Groupe contrôle). Si les résultats confirment l'efficacité de ce traitement, BioAlliance Pharma projette tout d'abord un enregistrement européen de ce produit dans le cadre du statut de médicament orphelin obtenu en Europe. La Société, sous réserve d'exigences supplémentaires de la part des autorités réglementaires, prévoit une première soumission en Europe durant le deuxième semestre 2009.

La Société mène également un essai pivot de Phase III pour l'aciclovir Lauriad® dans l'herpès labial récidivant. Cet essai en cours en Australie, en France et en République Tchèque, a été étendu en novembre 2007 aux États-Unis. La technologie utilisée (comprimé buccal mucoadhésif) est la même que celle qui a fait ses preuves pour le Loramyc®. La cicatrisation des lésions est évaluée après la prise d'un seul comprimé d'aciclovir Lauriad® comparé au placebo. BioAlliance Pharma prévoit un dépôt du dossier d'enregistrement en 2009 en Europe et aux États-Unis, sous réserve d'exigences réglementaire supplémentaires.

#### **Une équipe dirigeante dotée d'une expérience internationale**

Les fondateurs et principaux dirigeants de la Société, Dominique Costantini et Gilles Avenard, sont issus de grands groupes pharmaceutiques et possèdent une forte expérience dans le domaine de la recherche, du développement et de la mise sur le marché de produits de spécialités.

La Société a annoncé en septembre 2007 le renforcement de son équipe de Recherche et Développement avec l'arrivée du Professeur Christian Auclair qui exerce la fonction de Directeur scientifique. Le Professeur Christian Auclair, docteur ès sciences pharmaceutiques, ancien interne des hôpitaux de Paris, est actuellement directeur du département de biologie de l'École Normale Supérieure de Cachan, établissement dans lequel il a également dirigé le Laboratoire de biotechnologies et pharmacologie génétique appliquée (LBPA) – UMR 8113 CNRS. Christian Auclair est l'auteur de plus de 120 publications et est titulaire de nombreux brevets dans le domaine de la pharmacologie moléculaire et cellulaire appliquée à la cancérologie et la virologie. Il est cofondateur et directeur des études de l'école doctorale de cancérologie de la faculté de médecine Paris-Sud XI et directeur du Master de recherche en cancérologie cohabilité par l'université Paris XI et l'École Normale Supérieure de Cachan. Au sein du conseil scientifique de BioAlliance Pharma depuis six ans, il a fait rentrer dans la Société plusieurs projets innovants qui incluent le développement d'inhibiteurs de l'intégrase du VIH-1 et le développement de modulateurs non cytotoxiques du cytosquelette d'actine présentant des propriétés anti-invasives.

Delphine Lucas, Directeur des affaires réglementaires, pharmacien, a exercé ses activités dans le domaine réglementaire précédemment au sein d'un grand groupe européen. Elle a également passé plusieurs années aux

États-Unis, avec des responsabilités réglementaires au sein du groupe Agouron Pfizer. Elle suit en particulier les processus de développement en relation avec les agences réglementaires en Europe et aux États-Unis et apporte son expertise lors des études préalables aux accords de partenariat internationaux de la Société.

Florence Dupré, Directrice marketing et ventes, possède dix ans d'expérience dans les secteurs marketing et commercial au sein de grands groupes pharmaceutiques. Son expérience s'est concentrée dans les domaines d'activité de la Société, à la fois sur des produits de prescription de spécialistes et sur des produits hospitaliers, en particulier dans le domaine de l'infectiologie et du VIH. Elle a pour mission d'assurer la stratégie marketing et commerciale du Groupe ainsi que la direction de l'exploitation au sein de la filiale d'exploitation française.

Nicolas Fellmann, Directeur financier, possède une expérience internationale de plus de dix années dans l'industrie pharmaceutique. Il exerçait précédemment des fonctions de directeur trésorerie, fiscalité et audit au sein de la direction financière de Pfizer France. Nicolas Fellmann a commencé sa carrière au sein du groupe Ernst & Young, qu'il a quitté en 1995 en tant qu'auditeur financier senior.

La Société s'est également renforcée au plan juridique, au plan des affaires réglementaires et au plan de la propriété industrielle, en intégrant des compétences spécifiques dotées d'une riche expérience industrielle et internationale.

En matière d'accords commerciaux, la Société a mandaté une structure de consultance visant à renforcer sa couverture de *business development*, tant en Europe qu'aux États-Unis. C'est la société de conseil Medical Synergy SA, dirigée par le docteur Émile Loria et basée à San Diego, qui, en relation étroite avec les dirigeants, est chargée de trouver les partenariats les plus adaptés pour BioAlliance et de développer des opportunités d'accords destinés à optimiser la stratégie de commercialisation et de revenus de la Société. Doté d'une grande expérience du milieu biopharmaceutique, le docteur Loria occupait précédemment les fonctions de Président et Directeur du *business development* chez IDM Pharma. Il avait auparavant favorisé le rapprochement puis la fusion d'IDM avec Epimmune, société cotée au Nasdaq, dont il était le Président et le *Chief Executive Officer*.

#### **Un accès continu à l'innovation de pointe, reflet de sa notoriété dans le milieu de la recherche**

La Société a établi des relations durables avec des organismes français de recherche en santé humaine de haut niveau tels que le Centre National de Recherche Scientifique (CNRS), l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), l'École Normale Supérieure de Cachan (ENS), plusieurs centres universitaires dont ceux situés dans l'université de Paris XI, l'Institut Gustave Roussy (IGR) ou encore l'Institut Pasteur. Ces relations lui permettent d'accéder à des propositions de nouveaux projets dans le domaine du développement de médicaments destinés à maîtriser la résistance aux médicaments. La Société a pu sélectionner des programmes innovants en collaboration étroite avec les meilleurs spécialistes du domaine.

## **Un portefeuille solide et bien établi de brevets et de marques**

Dédiée au développement et à la commercialisation de produits innovants, BioAlliance Pharma place la propriété intellectuelle au cœur de son activité. Elle développe une stratégie « Propriété Intellectuelle » proactive, en lien direct avec ses projets de Recherche et Développement.

Dans ce contexte, le portefeuille brevets de BioAlliance Pharma est aujourd'hui composé de vingt-deux familles de brevets publiés et licences, comprenant cent soixante-treize demandes de brevets et brevets. Ils portent sur des technologies ou des produits innovants dans les domaines des infections opportunistes, du cancer et du sida. Plus de 50 % du portefeuille est constitué de brevets délivrés.

### **2.1.4 DÉVELOPPEMENT COMMERCIAL ET INTERNATIONALISATION**

BioAlliance Pharma se positionne comme une *specialty pharma* européenne disposant d'une organisation commerciale propre et de compétences spécifiques pour assurer le lancement, la promotion et la vente de médicaments innovants sur ce territoire.

#### **2.1.4.1 FRANCE**

La Société a mis en place dès 2006 une filiale détenue à 100 %, Laboratoires BioAlliance Pharma, établissement pharmaceutique exploitant destiné à la commercialisation de médicaments en France. Cette société dispose d'une force de ventes propre permettant de couvrir l'ensemble des spécialistes hospitaliers sur les marchés de l'oncologie, du VIH et des maladies opportunistes associées.

Laboratoires BioAlliance Pharma a initié le lancement en France du Loramyc®, fin 2007. Cette première étape consiste à rechercher un référencement du produit dans les principaux établissements concernés et à recueillir les premières expériences cliniques concernant le Loramyc®. Au cours du quatrième trimestre 2007, les premières tendances ont indiqué un accueil très favorable du médicament par les spécialistes prescripteurs. À fin décembre 2007, près de 3 000 patients avaient déjà bénéficié du traitement.

#### **2.1.4.2 EUROPE**

Pour se développer sur le territoire européen, la Société a signé le 7 mars 2007 un accord de licence avec la société hollandaise Spepharm, afin de créer la filiale commune SpeBio (*joint-venture*) 50/50 établie aux Pays-Bas, dédiée à la promotion des produits de la Société à travers l'Europe. Cette stratégie permettra à la Société de se développer sur le marché européen via une filiale, tout en réalisant des économies d'échelle sur les coûts de promotion qui seront partagés avec la société Spepharm.

L'accord signé le 7 mars 2007 prévoit la possibilité de racheter la participation de Spepharm à la joint-venture ainsi que les droits de distribution, à tout moment après la cinquième année de commercialisation, à des conditions prédéfinies et acceptées. Cette option a l'avantage de permettre à la Société de conserver à terme le contrôle sur son produit initial.

Dans le cadre de cette joint-venture, le Groupe BioAlliance Pharma entend construire sa force de vente en Europe, permettant une couverture appropriée et le développement d'un chiffre d'affaires progressif. En ce qui concerne le Loramyc®, le calendrier de lancement suivra la réception des Autorisations de Mise sur le Marché dans les différents pays et les négociations de prix et de remboursement avec les autorités de tutelle nationales au cours de l'année 2008. Puis la Société envisage d'utiliser l'expérience acquise à partir de ce premier médicament pour commercialiser d'autres produits destinés aux mêmes médecins spécialistes en Europe. Elle pourra s'appuyer pour cela sur sa très bonne connaissance des procédures réglementaires régissant l'obtention des AMM et la vie des produits dans les différents pays européens.

Pour accélérer sa croissance et afin de consolider sa future position sur le marché européen, la Société entend développer une stratégie d'acquisition ciblée de produits, à un stade avancé de développement, complémentaires à son portefeuille : le principal objectif est l'acquisition de licences pour l'Europe auprès de sociétés non européennes (principalement américaines) ne souhaitant pas assurer directement le développement et la commercialisation de leurs produits en Europe. L'objectif est de construire une présence sur le marché européen, avec une gamme de produits commercialisés destinés aux spécialistes en cancérologie et en infectiologie à l'horizon 2012.

#### **2.1.4.3 RESTE DU MONDE**

En dehors de l'Europe, BioAlliance Pharma prévoit de se développer avec différents partenaires sous la forme d'accords de licence exclusifs.

Aux États-Unis, la Société a signé un tel accord avec la société PAR Pharmaceutical et sa branche *specialty pharma* Strativa (spécialisée en oncologie et dans le domaine du HIV), pour la commercialisation du Loramyc® sur le territoire nord-américain. Si les résultats de l'essai pivot de Phase III mené aux États-Unis sont concluants, cette commercialisation est envisagée en 2009.

La Société a également commencé à s'introduire en Asie par la signature d'un accord de licence exclusif avec Handok Pharmaceutical, pour la commercialisation du Loramyc™ dans les pays suivants : la Corée, Taiwan, Singapour et la Malaisie.

## **2.2 RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT**

### **2.2.1 PRINCIPES ET ORGANISATION**

#### **Présentation générale**

La Recherche et le Développement se situent au cœur de l'activité de BioAlliance Pharma. Pour ses activités de recherche, la Société utilise ses ressources internes, des partenariats avec des instituts de recherche publics et également, dans une large mesure, de la sous-traitance.

BioAlliance Pharma dispose de laboratoires sur plusieurs sites à Paris (dont la faculté de pharmacie de Châtenay-Malabry et au siège de la Société). Ses salariés travaillent principalement au siège de la Société à Paris, mais également dans des laboratoires universitaires avec lesquels la Société collabore en région parisienne (École Normale Supérieure de Cachan, Institut Gustave-Roussy, hôpital Bichat, hôpital Saint-Louis) et à Lyon.

## Recherche et contrats de collaboration

La Société a négocié des contrats de collaboration avec des instituts tels que le Centre National de Recherche Scientifique (CNRS), l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), l'Institut Pasteur, l'Institut Gustave Roussy (IGR), l'École Normale Supérieure de Cachan (ENS) et l'université Paris XI.

En application de ces contrats de collaboration, la Société met des chercheurs à disposition des organismes publics et finance une partie des dépenses de recherche des programmes sur lesquels porte la collaboration. Les résultats issus de ces recherches ainsi que les brevets en découlant sont la copropriété de BioAlliance Pharma et des institutions concernées.

Les contrats de collaboration sont le plus souvent assortis d'une option sur licence. Dans le cas où BioAlliance Pharma décide de développer les inventions issues de ces recherches, un contrat de licence est alors signé, qui accorde à la Société une exploitation exclusive des brevets et prévoit en général le versement aux institutions concernées de redevances sur le chiffre d'affaires du produit développé, et parfois, de paiements forfaitaires (*milestones*) aux étapes clés de développement.

Les contrats de licence conclus par BioAlliance avec ces institutions sont décrits à la section 2.2.4 du présent document de référence.

### 2.2.2 CADRE RÉGLEMENTAIRE

Des dispositions législatives et réglementaires, définies par l'AFSSAPS, la Commission européenne, l'EMA, la FDA et les autorités réglementaires équivalentes dans les autres pays, encadrent les travaux de Recherche et Développement, les études précliniques, les études cliniques, la réglementation des établissements, ainsi que la fabrication et la commercialisation des médicaments. Cette réglementation sur les principaux marchés où la Société exerce ses activités repose sur les procédures définies par l'*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH).

Les produits de la Société ne peuvent être mis en vente dans une juridiction sans l'obtention préalable d'une AMM. Afin d'obtenir l'AMM d'un produit, la Société doit fournir des preuves quant à l'efficacité et à l'innocuité de ce dernier ainsi que des informations détaillées sur sa composition et son processus de fabrication. C'est dans ce cadre que sont réalisés les essais de développement pharmaceutique, les études précliniques et cliniques.

Schématiquement, le développement d'un nouveau médicament depuis la recherche fondamentale jusqu'à sa mise sur le marché comporte cinq étapes : (1) recherche, (2) développement pharmaceutique, études précliniques et fabrication, (3) essais cliniques chez l'homme, (4) demande d'AMM et (5) commercialisation. Les autorités réglementaires demandent qu'un suivi soit effectué après la mise sur le marché afin de continuer à contrôler les effets et l'innocuité

des produits autorisés. De même, elles peuvent demander des essais complémentaires de Phase IV ou de Phase III concernant des populations particulières ou imposer des conditions susceptibles de limiter le développement commercial des produits.

Les délais imposés par le processus d'approbation réglementaire peuvent réduire *de facto* la période d'exclusivité d'exploitation des produits ou technologies brevetés.

En cas de non-respect de ces réglementations, les autorités réglementaires peuvent infliger des amendes, saisir ou retirer du marché des produits, suspendre partiellement ou totalement leur production. Elles peuvent également refuser des demandes d'AMM et entamer des poursuites judiciaires en cas de non-respect des normes applicables. Les autorités réglementaires ont enfin la possibilité de retirer des AMM si les normes réglementaires les régissant ne sont pas respectées.

#### 2.2.2.1 ESSAIS CLINIQUES

Les essais cliniques chez l'homme sont habituellement conduits en trois phases dites Phase I, Phase II et Phase III, généralement séquentielles, qui peuvent aussi se chevaucher.

**Phase I :** cette phase consiste en l'administration du produit, le plus souvent, à des sujets sains pour déterminer son profil initial de sécurité d'emploi, identifier les effets indésirables aux doses administrées ainsi que sa distribution et son métabolisme.

**Phase II :** le médicament est étudié dans une population limitée de patients porteurs de la maladie ciblée pour déterminer l'efficacité préliminaire et la posologie optimale et pour augmenter la précision du profil de tolérance.

**Phase III :** des essais comparatifs à large échelle sont effectués chez des patients porteurs de la maladie étudiée vis-à-vis de traitements de référence, afin de produire suffisamment de données permettant de démontrer l'efficacité et la tolérance telles qu'exigées par les autorités réglementaires.

Des essais cliniques peuvent parfois être nécessaires après la commercialisation des produits pour expliquer certains effets secondaires, explorer un effet pharmacologique spécifique ou obtenir des données complémentaires plus précises. Les essais sont alors dits de Phase IV.

Dans certains cas, les autorités réglementaires peuvent autoriser l'association de la Phase I et de la Phase II en un seul essai de Phase I/II en acceptant un protocole de Phase II dans lequel les premiers patients subissent les tests spécifiques concernant la sécurité d'emploi et la tolérance, en particulier dans les pathologies où il est inapproprié d'effectuer des études de Phase I chez des volontaires sains, comme cela est le cas avec certains des produits de la Société tels que la doxorubicine Transdrug®.

De la même manière, les autorités réglementaires peuvent autoriser l'association de la Phase II et de la Phase III en un seul essai de Phase II-III en acceptant un protocole de Phase III dans lequel un groupe limité de patients est traité et les résultats évalués. En fonction de ces résultats le nombre total de patients est déterminé pour que la Phase III ait une portée significative.

Dans la plupart des pays, les essais cliniques doivent respecter une législation stricte. En outre, ces essais doivent suivre des normes de Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) définies par l'EMA, la FDA, et l'ICH, ainsi que des normes d'éthique telles que définies par la Déclaration d'Helsinki<sup>1</sup> de juin 1964.

En Europe, la réalisation d'un essai clinique de Phase I, Phase II ou Phase III nécessite l'obtention préalable d'une autorisation de l'autorité compétente du ou des pays dans lesquels la recherche est menée, ainsi que l'avis d'un comité d'éthique tel que le Comité de protection des personnes dans la recherche (CPP) ou l'*Institutional Review Board* (IRB) conformément à la directive européenne 2001/20/EC. Les autorités réglementaires peuvent bloquer les protocoles d'études cliniques proposés par les sociétés qui demandent à tester des produits, les suspendre ou exiger des modifications importantes. En outre, chaque comité d'éthique ayant autorité sur un site clinique peut retarder, voire interrompre momentanément ou définitivement des essais cliniques s'il estime que la sécurité des patients est à risque ou en cas de non-respect des dispositions réglementaires.

S'agissant des États-Unis, une demande dite *Investigational New Drug* (IND) détaillant les protocoles des essais cliniques envisagés doit être déposée préalablement aux essais cliniques auprès de la FDA et être acceptée pour que les essais cliniques puissent commencer chez l'homme. À défaut d'objection de la FDA, l'autorisation du lancement d'essais sous IND est valable 30 jours après réception. À tout moment au cours de cette période de 30 jours ou postérieurement, la FDA peut demander l'interruption des essais cliniques envisagés ou en cours. Cette interruption temporaire est maintenue tant que la FDA n'a pas obtenu des réponses aux précisions qu'elle demande.

#### 2.2.2.2 AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

En Europe, aux États-Unis et au Japon, ainsi que dans de nombreux autres pays, l'accès au marché des médicaments est contrôlé par une autorité de régulation nationale ou supranationale. Afin d'obtenir dans les meilleures conditions une AMM, il est impératif de fournir à l'autorité compétente toutes les informations médicales ayant trait au nouveau produit, comme sa toxicité, son dosage, sa qualité, son efficacité et son innocuité. La qualité de cette information est garantie par des essais précliniques et cliniques soigneusement encadrés. La taille actuelle et la nature de ces

essais varient en fonction d'un grand nombre de facteurs, tels que la nature de la maladie, le traitement développé, les indications recherchées et les standards des soins.

Le dossier de demande d'AMM comprend le résultat des essais précliniques et cliniques, accompagné d'informations détaillées sur la composition, le processus de fabrication du produit et le contrôle de sa qualité. La préparation de ces demandes et leur examen par l'autorité compétente sont des processus coûteux qui peuvent prendre plusieurs années. En Europe, les demandes sont faites soit à l'autorité réglementaire d'un État membre de l'Union européenne (État de référence), pour être reconnue dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle dans les autres États membres, soit, pour certains produits, directement à l'EMA dans le cadre d'une procédure dite centralisée. La procédure centralisée prévoit une demande, une évaluation et une autorisation unique permettant la commercialisation d'un médicament dans tous les États membres de l'Union européenne. La procédure décentralisée requiert une demande d'autorisation dans chaque État membre de l'Union européenne, dans le cadre d'une procédure dite coordonnée.

Aux États-Unis, la FDA est compétente pour l'octroi d'une AMM.

Diverses réglementations en Europe ainsi qu'aux États-Unis avec par exemple le *Food and Drug Administration Modernization Act* peuvent faciliter la mise sur le marché de nouveaux médicaments, en accélérant leur examen par les autorités réglementaires. Diverses conditions peuvent être exigées dans le cadre de ces procédures accélérées, telles que la réalisation d'études cliniques postérieures à l'AMM.

De même, diverses réglementations en Europe et aux États-Unis encouragent le développement de traitements pour des maladies rares. La FDA accorde le statut de médicament orphelin à tout médicament visant à traiter des maladies affectant moins de 200 000 personnes par an aux États-Unis. Ce statut est également disponible en Europe dans le cadre d'une législation de même nature pour les médicaments destinés au traitement d'une pathologie affectant au plus 5 personnes sur 10 000 dans l'Union européenne et pour laquelle il n'existe aucun traitement satisfaisant.

Dans le cadre d'une éventuelle commercialisation des produits de la Société, cette dernière devra respecter des réglementations strictes en matière d'étiquetage, de publicité, de promotion, de marketing et de distribution. Toute infraction à ces réglementations peut entraîner des avertissements, des injonctions de réparer aux infractions constatées, la saisie des produits ou des poursuites judiciaires, qui peuvent être de nature pénale dans certaines juridictions telle que la France.

<sup>1</sup> Déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale, *Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains*.

### 2.2.2.3 PRIX ET REMBOURSEMENT DES PRODUITS

Sur beaucoup de marchés, le prix des médicaments est soumis au contrôle de l'État, qui le fixe ou ne permet la prise en charge par la collectivité que d'un tarif forfaitaire, ce qui conduit indirectement à un alignement des prix des médicaments sur ce tarif forfaitaire. En France, l'accès effectif au marché suppose que les produits de la Société soient pris en charge à l'hôpital (au travers d'un agrément pour les collectivités locales) ou remboursés par la Sécurité Sociale. Le prix des médicaments sera négocié avec le comité économique des produits de santé après avis de la commission de transparence.

Aux États-Unis, bien que le prix des médicaments puisse être librement fixé par le laboratoire pharmaceutique qui l'exploite, des initiatives aux niveaux fédéral et local ont visé à faire baisser le coût total des soins de santé. Le Congrès américain et les législateurs de chaque État sont susceptibles de poursuivre leurs efforts concernant la réforme du système de santé, le coût des produits pharmaceutiques délivrés sur ordonnance et la réforme des systèmes Medicare et Medicaid. Le développement des organismes privés de gestion de santé (HMO) aux États-Unis qui ont une influence importante sur les achats de services de santé et de produits thérapeutiques, ainsi que les propositions législatives pour réformer le système de santé ou réduire la couverture du système de sécurité sociale, pourrait contribuer à faire diminuer les prix, permettre d'imposer des remises ou des rabais spéciaux sur le prix des produits de la Société afin d'éviter l'exclusion des listes de produits recommandés, listes dressées par les HMO.

### 2.2.2.4 STATUT D'ÉTABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE

En France, même si elle n'entend pas solliciter le statut d'établissement pharmaceutique fabricant, la Société a demandé pour sa filiale d'exploitation, Laboratoires BioAlliance Pharma, une autorisation en tant qu'établissement pharmaceutique exploitant, afin de commercialiser les produits du Groupe au travers d'une structure d'exploitation dédiée.

La demande d'ouverture de l'établissement pharmaceutique exploitant pour la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma SAS a été déposée auprès de l'AFSSAPS dans le courant du premier semestre 2006. L'instruction de cette demande a comporté une vérification de la conformité des activités, ressources et sites de l'établissement aux normes applicables. Le 5 septembre 2006, la société Laboratoires BioAlliance Pharma a obtenu l'autorisation d'ouverture en tant qu'établissement pharmaceutique « exploitant de médicaments autres que les médicaments expérimentaux ». Dans le prolongement de cette décision, le pharmacien responsable a procédé, le 5 janvier 2007, à la déclaration effective de l'ouverture de l'établissement. Une nouvelle demande d'ouverture a été faite début 2008, en raison du déménagement de l'ensemble des activités et une inspection de l'AFSSAPS a eu lieu le 7 février 2008.

Aux États-Unis, la FDA se chargera notamment d'inspecter les sites de fabrication des produits de la Société pour vérifier qu'ils répondent aux normes BPF avant l'approbation de la demande d'AMM de ses produits. Après l'AMM, les autorités inspectent régulièrement les sites de

production afin de vérifier que la réglementation y est bien respectée, en particulier au niveau du contrôle qualité et de l'archivage des informations. Le non-respect de ces exigences réglementaires peut assujettir un fabricant à des sanctions pénales ou administratives, telles que la suspension de la fabrication et le retrait des produits.

### 2.2.2.5 RÉGLEMENTATIONS EN MATIÈRE D'ENVIRONNEMENT, DE SANTÉ ET DE SÉCURITÉ

Dans les pays où elle opère, la Société est également soumise aux lois et réglementations concernant l'environnement, la santé et la sécurité qui s'appliquent, entre autres, à l'utilisation, au stockage, à la manipulation, au déchargement ainsi qu'à l'élimination des produits dangereux, notamment les produits chimiques et biologiques. L'impact de ces réglementations sur son activité est donc très significatif. Dans chacun de ces domaines, les autorités fédérales, nationales et locales ont des pouvoirs étendus et peuvent imposer des sanctions en cas de manquement.

## 2.2.3 PROJETS EN RECHERCHE & DÉVELOPPEMENT

Les projets de la Société en matière de Recherche et Développement sont les suivants (classement par codes BioAlliance) :

### BA-001 : miconazole Lauriad®

Le produit le plus avancé développé par la Société est le miconazole Lauriad® (Loramyc®).

Le plan de développement clinique de Loramyc® a été centré sur la candidose oropharyngée de patients sévèrement atteints, les patients VIH+ et les patients présentant un cancer de la tête et du cou. Un niveau d'efficacité au moins équivalent à celui des traitements oraux systémiques et une tolérance au moins équivalente à celle des traitements locaux étaient les principaux objectifs du plan de développement. Deux études cliniques de Phase III du miconazole Lauriad® (Loramyc®) pour le traitement de la candidose oropharyngée ont été achevées en Europe et ont servi de base à l'enregistrement européen.

Une AMM pour ce produit a été obtenue en octobre 2006 pour la France et une procédure de reconnaissance mutuelle avec la France comme pays rapporteur s'est finalisée en 2007 pour l'Union européenne. Les premières AMM ont été reçues au cours du premier trimestre 2008 en Angleterre, au Danemark, en Allemagne, en Belgique et au Luxembourg. Les autres AMM sont attendues au cours de l'année 2008.

BioAlliance Pharma a obtenu en juillet 2005 l'accord de principe de la FDA concernant l'application d'une procédure prévue à l'article 505 (b) (2) de la réglementation américaine, relative aux demandes d'autorisation de mise sur le marché de nouveaux produits New Drug Application ou NDA, permettant de soumettre une demande d'autorisation de mise sur le marché sur la base d'une seule étude clinique pivot de Phase III. Un essai clinique pivot de Phase III aux États-Unis a été conduit entre mai 2006 et novembre 2007, date à laquelle la fin des inclusions

a été annoncée avec 540 patients recrutés au sein de 40 centres cliniques spécialisés aux États-Unis, au Canada et en Afrique du Sud. Les résultats sont attendus à la fin du premier semestre 2008. La Société prévoit de déposer une procédure d'enregistrement au deuxième semestre 2008, sous réserve des exigences réglementaires de la FDA.

La Société a signé un partenariat en juillet 2007 avec PAR Pharmaceutical et sa branche spécialisée Strativa (oncologie/HIV), pour préparer la commercialisation du miconazole Lauriad® (Loramyc®) aux États-Unis. Cette dernière est prévue en 2009, sous réserve des résultats de l'essai pivot et du dossier de chimie pharmacie du produit.

En ce qui concerne le développement de ce produit en Asie, la Société a signé en mars 2008, avec Handok Pharmaceuticals, un accord de licence exclusif pour la commercialisation du Loramyc™ dans les pays suivants : la Corée, Taiwan, Singapour et la Malaisie. Handok prévoit de lancer le Loramyc™ en 2010.

La Société continue son processus de recherche de partenaires afin d'étendre la commercialisation du Loramyc® au niveau international.

Le Loramyc® est commercialisé en France depuis fin 2007.

#### **BA003 : doxorubicine Transdrug®**

BioAlliance Pharma a développé une technologie nanoparticulaire brevetée utilisant un polymère, le polyisohexylcyanoacrylate (PIHCA), pour la délivrance d'un certain nombre de médicaments sous la forme de nanoparticules. Dans le corps humain, ces nanoparticules transportant des médicaments amènent l'anticancéreux au cœur de la cellule cancéreuse où il peut exercer son activité cytotoxique. Le mécanisme d'action de ce polymère permettant de contourner les mécanismes transmembranaires de résistance est innovant : la partie chargée du polymère forme avec l'anticancéreux une paire d'ions qui va masquer l'anticancéreux de façon à ce que les pompes transmembranaires de multirésistance ne le reconnaissent pas et ne le rejettent pas à l'extérieur de la cellule. Ce mécanisme permet à l'anticancéreux de toucher au mieux sa cible dans la cellule sans toutefois affecter le fonctionnement des pompes. Ce ciblage intracellulaire est à l'origine de l'appellation de la technologie Transdrug®.

Doxorubicine Transdrug® est actuellement en essai clinique de Phase II-III dans l'Union européenne pour le traitement du carcinome hépatocellulaire par administration intra-artérielle hépatique. Cet essai randomisé, initié fin décembre 2006, est réalisé *versus* le traitement standard (*standard of care*) utilisé par chaque service hospitalier spécialisé. La Société estime que le recrutement pour cette étude portant sur les 50 premiers patients (première partie de l'essai) sera terminé en 2008. Pour la suite de l'essai de Phase III portant sur 150 patients supplémentaires (200 au total), les inclusions se poursuivront en 2009. La Société, sous réserve d'exigences supplémentaires de la part des autorités réglementaires, prévoit une première soumission en Europe en 2010.

Dans l'essai en cours, le traitement consiste en trois administrations espacées de 4 à 6 semaines de la dose de

30 mg/m<sup>2</sup> définie dans l'essai précédent. Cet essai clinique est randomisé et multicentrique (20 centres estimés) en Europe, sous la coordination du professeur Christian Trepo, chef du service d'hépatogastro-entérologie de l'hôpital de l'Hôtel-Dieu (Lyon), et du professeur Philippe Merle. Les critères d'inclusion prévoient des patients avec un cancer primitif du foie non opérable (ou non traitable par chirurgie ou par des thérapies invasives de type radiofréquence ou éthanolisation), avec une cirrhose non grave associée (70 % des cancers sont diagnostiqués à ce stade tardif). L'objectif principal est de déterminer l'efficacité de doxorubicine Transdrug® administré par voie intra-artérielle hépatique en cures répétées. L'efficacité sera jugée tout d'abord à court terme, dans une première partie de l'essai, sur le nombre de patients dont la maladie ne progresse pas à trois mois (50 patients). Dans la deuxième partie de ce même essai, en Phase III, étendue à 200 patients, l'évaluation portera sur le critère « temps sans progression de la maladie », suivi pendant 12 mois *versus* le traitement standard du service. La Société a poursuivi en 2007 l'ouverture de centres supplémentaires en Europe pour cet essai de Phase III doxorubicine Transdrug® dans le cancer primitif du foie. Elle a mis en place deux comités indépendants pour examiner la tolérance et l'efficacité du produit.

Le produit a obtenu la désignation de médicament orphelin de l'EMA, en octobre 2004, pour l'Union européenne et de la FDA en mars 2005, pour les États-Unis.

Si les résultats confirment l'efficacité et la tolérance de ce traitement, BioAlliance Pharma projette tout d'abord un enregistrement européen de ce produit, dans le cadre de la désignation de médicament orphelin obtenue en Europe.

#### **BA021 : aciclovir Lauriad®**

En ce qui concerne l'aciclovir Lauriad®, après avoir achevé une étude de Phase I (pharmacocinétique et pharmacodynamique), la Société a obtenu des autorités réglementaires, en février 2007, l'autorisation d'entrer en clinique Phase III, pour le traitement de l'herpès labial, en Australie, en France et en République tchèque. Cet essai pivot multicentrique, randomisé, en double aveugle, compare l'aciclovir Lauriad® à un placebo, chez des patients présentant un herpès labial récidivant.

La Société a annoncé en novembre 2007 l'extension aux États-Unis de son essai de Phase III aciclovir Lauriad® dans le traitement de l'herpès labial récidivant. Dix nouveaux centres ont été ouverts dans ce pays. Ils s'ajoutent aux quarante centres participant déjà à cet essai en Australie et en Europe, avec un objectif total de 640 patients.

La technologie utilisée (comprimé buccal mucoadhésif) est la même que celle qui a fait ses preuves pour le Loramyc®. La cicatrisation des lésions sera évaluée après la prise d'un seul comprimé d'aciclovir Lauriad® comparé au placebo. Les premiers résultats sont attendus fin 2008 avec un enregistrement en Europe en 2009 sous réserve d'exigences complémentaires. Aux États-Unis, la Société prévoit un essai de pharmacologie supplémentaire conduit pendant la même période que l'essai Phase III et envisage le dépôt du produit en 2009-2010, sous réserve d'exigences réglementaires supplémentaires de la part de la FDA.

#### **BA041 : fentanyl Lauriad®**

La Société a étudié les besoins insuffisamment satisfaits en matière de lutte contre la douleur chronique des patients atteints de cancer et l'opportunité d'étendre la technologie Lauriad® au fentanyl, opioïde de référence. Le projet est au stade de faisabilité de formulation. L'objectif est de disposer d'un comprimé gingival buccoadhésif permettant de libérer le principe actif de façon prolongée, avec un passage systémique.

#### **BA-018 : irinotecan Transdrug®**

Le projet irinotecan Transdrug® est une formulation de nanoparticules de polyisohexylcyanoacrylate encapsulant l'irinotecan. L'irinotecan, dérivé de la camptotecine est actuellement utilisé dans le traitement du cancer colorectal. Il s'agit d'une prodrogue dont le métabolite actif est le SN38. Ce développement s'inscrit dans l'objectif de proposer une formulation orale susceptible de contrôler les effets secondaires de l'irinotecan (diarrhées), par l'encapsulation de la molécule dans des nanoparticules. La formulation nanoparticulaire a été finalisée, les études de tolérance et d'efficacité *in vivo* sont en cours.

#### **BA011 : anti-intégrase du VIH**

BioAlliance développe des inhibiteurs de l'intégrase, enzyme clé dans la réplication du VIH, responsable de l'intégration de l'ADN du virus dans l'ADN de la cellule infectée. Ces inhibiteurs (famille des styrilquinoléines) ont un mécanisme d'action original car ils ciblent la phase précoce de l'intégration contrairement aux molécules actuellement en développement qui ciblent les phases plus tardives de l'intégration [Semenova EA, Marchand C, Pommier Y. *HIV-1 Integrase inhibitors : update and perspectives*. *Adv Pharmacol*. 2008;56:199-228]. Ce mécanisme d'action original a permis d'identifier des molécules actives sur des souches multirésistantes aux autres inhibiteurs du VIH.

Sur la base d'études de relation structure-activité, de nouvelles molécules, dérivées de la série d'origine, sont en cours de synthèse et d'évaluation en vue de l'identification d'un produit alliant activité et biodisponibilité avant fin 2008.

#### **BA015 : p-AMEP™ – Biothérapie du mélanome métastatique**

BioAlliance développe, dans le domaine de la cancérologie et plus particulièrement dans le traitement du mélanome métastatique, une biothérapie utilisant un plasmide p-AMEP™ codant pour un peptide anti-invasif. Ce peptide AMEP™ correspond au domaine disintégrine de la métargidine (ou ADAM-15), une protéine transmembranaire de la famille des adamalysines. Ce domaine disintégrine a la propriété de lier les intégrines  $\alpha 5\beta 1$  et  $\alpha v\beta 3$  qui sont préférentiellement exprimées sur les cellules endothéliales activées et les cellules de mélanome. Des premiers résultats prometteurs, *in vitro* et *in vivo* chez l'animal, ont été présentés dans des congrès internationaux, à l'ESGCT (*European Society of Gene and Cell Therapy*) à Rotterdam – Pays-Bas, en octobre 2007, et au BSGT (*British Society of Gene Therapy*) en avril 2008, et démontrent les propriétés anti-angiogéniques et anti-métastatiques du traitement par le p-AMEP™. Sur la base de ces résultats pharmacologiques, le produit entre dans sa phase d'études réglementaires pour préparer l'entrée en clinique du p-AMEP™, par électrotransfert intratumoral dans le mélanome métastatique, dans le cadre du projet européen ANGIOSKIN.

#### **Projet BA016/023 : Réversion phénotypique – zyxine**

L'un des mécanismes conduisant à la transformation maligne des cellules est la modification du phénotype de la cellule normale associée à la déstructuration du cytosquelette d'actine. Cette déstructuration du cytosquelette d'actine est corrélée à la sous-expression de la zyxine, protéine d'architecture qui joue un rôle dans l'adhésion de la cellule à sa matrice. BioAlliance a développé en collaboration avec l'ENS Cachan, des tests permettant d'identifier des molécules agissant sur le cytosquelette d'actine et ayant des propriétés anti-tumorales par un mécanisme d'action non cytotoxique. Sur la base de ces résultats pharmacologiques, des études de caractérisation physicochimique sont en cours pour identifier le candidat médicament à développer. À l'issue de ces études, le produit pourra entrer dans une phase active d'études réglementaires pour préparer une entrée en développement clinique.

Par groupe de projets et en fonction du stade d'avancement, le schéma d'avancement des projets de Recherche & Développement est le suivant :

### Portefeuille de produits en développement

Produit	Indication	R&D - optimisation	Pré - clinique	Phase I	Phase II	Phase III	Dépôt AMM
Technologie Lauriad®							
Loramyc® États-Unis	Candidose						
Loramyc® États-Unis	Candidose						2008
BA021 aciclovir Lauriad®	Herpès labial						2009
BA041 fentanyl Lauriad®	Douleurs résistantes		2008				
Technologie Transdrug®							
BA003 doxorubicine Transdrug®	Hépatocarcinome						2010
BA018 irinotecan Transdrug®	Cancer		2008				
Nouvelles entités (NE)							
BA015 p-AMEP	Mélanome			2008-2009			
BA011 anti-intégrase	Infection VIH		2008				
BA016/23 zyxine	Cancer		2008				

#### 2.2.4 PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE, BREVETS ET LICENCES

Les brevets et licences de brevet ont une importance capitale dans le secteur d'activité de la Société. Ces brevets et licences se composent de vingt-deux familles de brevets publiés et licences : trois relatives à la technologie Lauriad® et aux médicaments en décollant, deux relatives à la technologie Transdrug® et aux médicaments en décollant et douze relatives aux NCE. Cinq familles concernent la Pafuramidine obtenue par voie de licence en Europe de la société Immtech Pharmaceuticals Inc. Quatre familles de brevets relatives aux activités de diagnostic ont été transférées à la société EVI Inc.

BioAlliance Pharma dépose régulièrement des demandes de brevet afin de protéger ses systèmes technologiques, ses produits, ses procédés de préparation et ses compositions pharmaceutiques.

BioAlliance Pharma dispose des droits relatifs à **173** demandes de brevets publiés ou brevets, dont **106** ont fait l'objet de brevets délivrés (79 brevets sont détenus en pleine propriété ou copropriété et 27 dans le cadre d'un accord de licence), dans plusieurs pays ou juridictions majeurs, notamment aux États-Unis, en Europe et au Japon. Les autres demandes sont encore en cours de procédure d'examen.

##### 2.2.4.1 DROITS RELATIFS À LA TECHNOLOGIE LAURIAD® ET AUX MÉDICAMENTS EN DÉCOLLANT

La technologie Lauriad® est protégée par trois familles de brevets publiés : une famille dite « brevet principal », une famille dite de « brevet secondaire » et une famille dite

« brevet initial » qui n'est pas utilisée par les produits Lauriad® en développement.

##### (a) Famille dite « brevet principal »

BioAlliance Pharma est titulaire de droits de propriété intellectuelle relatifs au comprimé thérapeutique bioadhésif des muqueuses à libération prolongée.

La demande prioritaire de brevet a été déposée en France le 23 juillet 2001 et a été suivie du dépôt d'une demande internationale enregistrée sous le numéro W003/009800 dans le cadre du traité de coopération en matière de brevets dit « PCT », le 23 juillet 2002. À ce jour, ont été délivrés le brevet américain le 12 juillet 2005 et le brevet européen le 19 septembre 2007 donnant lieu à des brevets dans 24 pays de la Convention sur le brevet européen. Ces brevets expireront en principe respectivement en 2021 et en 2022. Des demandes de brevets dans cette famille sont en cours d'examen au Canada, au Japon, en Israël, en Inde, en Chine ainsi qu'une continuation aux États-Unis.

Bien que la Société soit titulaire de ces brevets et demandes de brevets, leur exploitation générera des redevances dues par BioAlliance à la société Aptys à laquelle Jean-Marc Aiache, l'inventeur de ce brevet, a transféré ses droits et obligations (voir section 2.2.4.1 (c) du présent document de référence).

##### (b) Famille dite « brevet secondaire »

BioAlliance Pharma a déposé une autre famille de brevet relative au comprimé thérapeutique bioadhésif des muqueuses à libération prolongée, indépendante du « brevet principal ».

La demande prioritaire de brevet a été déposée en Europe le 24 mars 2006 et a été suivie du dépôt d'une demande internationale enregistrée sous le numéro WO2007/110778 et d'une demande de brevet en Argentine.

### **(c) Famille dite « brevet initial »**

Une demande de brevet dans cette famille, lequel est indépendant du brevet principal, a fait l'objet d'un dépôt prioritaire en France le 31 juillet 1990, qui a été suivi d'une demande internationale enregistrée sous le numéro WO 92/02209 dans le cadre de la procédure PCT, le 30 juillet 1991. Ont été délivrés à la date d'enregistrement du présent document de référence, des brevets en Europe (Autriche, Belgique, Suisse, Allemagne, Danemark, Espagne, France, Grande-Bretagne, Italie, Luxembourg, Pays-Bas et Suède), à Singapour, aux États-Unis et au Japon. Ces brevets expireront en principe en 2011.

BioAlliance Pharma dispose d'une licence exclusive mondiale en date du 30 juillet 2002 sur ce brevet initial dans le domaine des infections buccales et vaginales concédée par Jean-Marc Aiache. Ce dernier a transféré, avec l'accord de la Société, ses droits et obligations au titre du brevet et de la licence à la société Aptys, nouveau propriétaire de cette famille de brevet. Aucun des produits Lauriad® développés par BioAlliance Pharma n'utilise la technologie couverte par cette famille de brevets.

### **(d) Licences**

Aux termes du contrat de licence du 30 juillet 2002 et du protocole d'accord avec la société Aptys et Jean-Marc Aiache signé le 24 avril 2006, BioAlliance Pharma dispose d'une licence exclusive mondiale portant sur les brevets et le savoir-faire y afférent. La licence couvre la fabrication, l'utilisation et la vente de tous produits couverts par les brevets ou fabriqués en utilisant les procédés couverts par les brevets dans le cadre du traitement, par des formes bioadhésives d'agents actifs, des affections de la muqueuse buccale, des infections fongiques virales et bactériennes buccales ou vaginales, des infections herpétiques buccales ou vaginales, de la douleur et des infections buccales ou vaginales dues au VIH.

Sauf résiliation anticipée, cet accord de licence restera en vigueur jusqu'à l'expiration ou l'annulation du dernier des brevets. BioAlliance Pharma a la possibilité de résilier la licence si les travaux réalisés pour le développement ou la commercialisation des produits sous contrat mettent en évidence une difficulté susceptible de s'opposer à leur commercialisation.

En contrepartie, outre le paiement d'un montant de 37 500 euros à Jean-Marc Aiache à la signature de l'accord de licence, BioAlliance Pharma s'est engagée à verser à la société Aptys qui est substituée à l'inventeur dans ses droits et obligations aux termes de l'accord susvisé, une redevance représentant 1 % des recettes nettes réalisées par BioAlliance Pharma ou par un tiers autorisé par cette dernière. Les recettes nettes s'entendent comme les recettes brutes et redevances reçues, déduction faite de certains éléments tels que remises ou escomptes accordés.

En outre, au titre du même accord de licence, la Société a accordé à Jean-Marc Aiache, lequel est substitué dans ses droits et obligations par la société Aptys, une redevance de 1 % des recettes nettes telles que définies ci-dessus sur les produits relevant de la famille de brevet principal relatif à la technologie Lauriad®.

Le contrat de licence prévoit que ces redevances ne sont pas cumulatives de telle sorte que le montant maximum des redevances qui peuvent être versées à Jean-Marc Aiache, lequel est substitué dans ses droits et obligations par la société Aptys, est égal à 1 % des recettes nettes des produits issus de l'une ou l'autre des familles de brevets ci-dessus.

### **(e) Accords de commercialisation**

BioAlliance Pharma a concédé des droits d'exploitation sur le « brevet principal » et le « brevet secondaire » à SpeBio en Europe (en dehors de la France) et à Par Pharma aux États-Unis dans le domaine de la candidose oropharyngée.

#### **2.2.4.2 DROITS RELATIFS À LA TECHNOLOGIE TRANSDRUG® ET AUX MÉDICAMENTS EN DÉCOULANT**

La technologie Transdrug® et les médicaments en décollant font l'objet de deux familles de brevets publiées : une famille dite « brevet principal » relative aux nanoparticules de polymère et de cyclodextrine sur laquelle porte l'ensemble des applications Transdrug® développées par la Société et une famille de brevets relative à des nanoparticules avec polysaccharide chargé, destinée à des applications dans le secteur des biotechnologies.

#### **(a) Famille dite « brevet principal »**

Cette famille est relative aux nanoparticules composées de polymère et de cyclodextrine.

La demande prioritaire a été déposée en France le 27 février 1998 et a été suivie du dépôt d'une demande internationale (PCT) enregistrée sous le numéro WO 99/43359, le 24 février 1999. À la date d'enregistrement du présent document de référence, les brevets en France, en Autriche, en Belgique, en Suisse, au Liechtenstein, au Danemark, en Allemagne, en Espagne, au Royaume-Uni, en Grèce, en Irlande, en Italie, au Luxembourg, à Monaco, aux Pays-Bas, au Portugal, en Suède, en Australie, en Israël, en Inde et aux États-Unis ont été délivrés ; ils expireront en principe en 2019. Des demandes de brevet sont en cours d'examen au Canada et au Japon.

Ces brevets et demandes de brevets et tous droits y afférents ont été acquis au CNRS en 1998, moyennant le paiement d'un prix fixe qui a été acquitté.

#### **(b) Famille de brevets relative à des nanoparticules avec polysaccharide chargé**

La demande prioritaire a été déposée en France le 20 juin 2002 et a été suivie du dépôt d'une demande internationale (PCT) enregistrée sous le numéro WO 2004/000287, le 20 juin 2003.

Le brevet a été délivré à BioAlliance Pharma en France. Des demandes de brevet sont en cours d'examen en Europe, aux États-Unis, au Japon, au Canada, en Inde, en Israël et en Australie. Ces brevets et demandes de brevets pourraient protéger des applications issues de la biotechnologie que la Société n'a pas encore développées à ce stade.

#### 2.2.4.3 DROITS RELATIFS AUX NE

BioAlliance Pharma bénéficie d'une licence mondiale exclusive donnée par des instituts de recherche publics français (CNRS, IGR, UPS, INSERM, ENS selon le cas) sur les nouveaux composés qu'elle développe.

Ces droits de propriété intellectuelle se répartissent en quatre groupes, correspondant chacun à des technologies distinctes :

- l'inhibiteur de l'intégrase du VIH fait l'objet de quatre familles de brevets publiés couvrant différents aspects de la technologie, allant des composés actifs à leurs utilisations thérapeutiques, en passant par des compositions et des associations de principes actifs. La Société est cotitulaire dans deux familles et titulaire unique pour une autre. Elle a une licence exclusive mondiale sur les familles de brevets concernant les inhibiteurs d'intégrases consenties par un certain nombre d'organismes publics (représentés par le CNRS) et est copropriétaire de trois de ces familles. Le taux de redevance dû aux organismes publics sur ce projet ne devrait pas dépasser 3 % du chiffre d'affaires de ces produits ;
- le peptide anti-invasif AMEP™ fait l'objet de deux familles de brevets publiés. La Société a une licence exclusive mondiale consentie par l'INSERM sur la base de la première famille. Elle a également une licence sur la deuxième famille codétenue avec l'IGR (Institut Gustave-Roussy) et le CNRS concernant une technologie d'électrotransfert de plasmides codant pour l'AMEP™. Le taux de redevances dû aux organismes publics à ce titre ne devrait pas dépasser 3 % du chiffre d'affaires de ces produits ;
- la zyxine fait l'objet de quatre familles de brevets publiés. La Société a une option sur licence exclusive mondiale sur ces familles de brevets consentie par l'École normale supérieure de Cachan, le CNRS et l'IGR (Institut Gustave-Roussy). L'ensemble des taux de redevances à reverser aux différents organismes ne devrait pas dépasser 3 % du chiffre d'affaires de ces produits.

#### 2.2.4.4 DROITS RELATIFS À LA PAFURAMIDINE

BioAlliance a acquis d'Immtech aux États-Unis les droits de licence exclusifs sur la propriété industrielle de la Pafuramide pour l'Europe, en Phase III dans le traitement de la pneumonie à Pneumocystis (PCP). Ce produit a été arrêté le 23 février 2008 par la société Immtech Inc. en raison d'intolérances.

#### 2.2.4.5 MARQUES

La marque BioAlliance est enregistrée en France, dans l'Union européenne. Le logo de BioAlliance Pharma a été déposé dans l'Union européenne.

La marque Lauriad® est enregistrée en France, dans l'Union européenne, au Japon et aux États-Unis. La marque Transdrug® est enregistrée en France, dans l'Union européenne et au Japon.

La marque Monorex® (qui a trait au polymère constitutif de Transdrug®) est enregistrée en France et dans l'Union européenne, comme désignant des excipients pharmaceutiques.

La marque AMEP® a été déposée en France.

Les marques du produit miconazole Lauriad® sont Loramyc® et Sitamic®. Loramyc® est enregistré en France et dans la Communauté européenne. Elle a également été déposée à l'international (désignant les États-Unis, la Suisse, l'Islande et la Norvège) et au Canada. La marque Sitamic® est déposée en Grèce, Espagne, France, la communauté européenne, l'Irlande et la Belgique.

## 2.3 PRODUITS ET MARCHÉS

Les marchés de biotechnologies et de l'industrie pharmaceutique sur lesquels la Société opère se caractérisent par une évolution très rapide et une concurrence intense.

BioAlliance Pharma vise principalement les marchés de l'oncologie, de l'infection à VIH, des maladies infectieuses et des infections opportunistes, qui sont des marchés pour lesquels l'initiation de la prescription se fait en milieu hospitalier. Ces marchés se recoupent quand il s'agit d'infections opportunistes chez des patients fragilisés par un cancer, une immunodépression due au VIH ou par des traitements agressifs.

La Société, en étroite liaison avec des médecins spécialistes, conçoit des produits adaptés à leurs besoins et répondant à leur souci d'une prise en charge plus complète des pathologies principales et des pathologies associées de leurs malades. Le marché des maladies infectieuses (48 milliards de dollars en 2007) le marché du cancer (35 milliards de dollars en 2007) et le marché du VIH (7,4 milliards de dollars) sont, suivant Datamonitor & Business Insights, des marchés en croissance en 2007. BioAlliance se situe à des carrefours ciblés au sein de ces trois marchés, avec en particulier les infections opportunistes atteignant les patients immunodéprimés par les cancers ou par le sida, les cancers rares et les cancers invasifs résistants.

### 2.3.1 LORAMYC® ET LE MARCHÉ DE LA CANDIDOSE OROPHARYNGÉE

Le comprimé gingival mucoadhésif de Loramyc® repose sur un système de délivrance buccal permettant un ciblage muqueux original, libérant de façon précoce et continue une quantité de principe actif imprégnant le tissu infecté, et ceci, sans passage systémique. Loramyc® est la première spécialité antimycosique qui utilise cette technologie gingivale adhésive.

Le comprimé gingival a été conçu de façon à pouvoir rester fixé dans la cavité buccale (dans la fosse canine) tout en libérant progressivement le principe actif. Le comprimé gingival est désintégré en fin de libération. La matrice du comprimé, qui lui confère ses propriétés mucoadhésives, est constituée d'un concentré de protéines de lait. Cet excipient protéinique naturel s'hydrate progressivement et se fixe aux protéines de la surface muqueuse, il libère alors le principe actif en continu. Cet excipient a été choisi en raison de ses qualités adhésives durables, il est par ailleurs largement utilisé dans l'alimentation.

Le miconazole Lauriad® (Loramyc®) est indiqué pour le traitement de la candidose oropharyngée du patient immunodéprimé. La candidose oropharyngée, une infection opportuniste chez des malades fragilisés, est provoquée par le *Candida*, un champignon qui envahit la cavité buccale mettant potentiellement en danger la vie du malade fragilisé (malade immunodéprimé) par ses risques d'invasion. Chez des patients atteints de cancer, ayant subi une chimiothérapie ou une radiothérapie abîmant la muqueuse buccale, chez les patients infectés par le VIH, chez les personnes âgées immunodéprimées ainsi que chez des patients sous corticostéroïdes à long terme ou sous traitements immunosuppresseurs, le terrain fragile facilite la prolifération opportuniste du champignon.

Les mycoses de l'oropharynx sont essentiellement induites par des *Candida* d'espèces *albicans* et *non albicans*. L'espèce la plus fréquemment rencontrée est le *Candida albicans* (Ellepola A. N., *et al.*, 2000).

Cependant, l'incidence des souches *non albicans* a fortement augmenté pour les infections invasives sévères, passant sur une période de 5 ans de 31 % en 1999 à 64 % en 2003 (Bassetti M., *et al.*, 2006). Une publication récente (Ruhnke M., 2006) montre un lien direct entre l'apparition des souches *non albicans* et un traitement antérieur par des traitements azolés systémiques. Cette utilisation large des antifongiques oraux systémiques a eu comme conséquence un changement écologique, avec une augmentation importante des espèces spontanément résistantes à ces antifongiques comme les *Candida non albicans*, agents infectieux eux-mêmes responsables d'une mortalité et d'une morbidité accrue dans les infections systémiques (40 à 70 %) (Ruhnke M., 2006).

Les maladies opportunistes, comme les candidoses, s'installent au fur et à mesure que le système immunitaire s'épuise. Elles constituent un problème primordial pour la qualité de vie de ces patients qui souffrent et peinent à s'alimenter, ce qui aggrave l'immunodépression.

Sur ces terrains fragiles, les candidoses oropharyngées et la mucite associée sont désarmantes pour le médecin. Il ne dispose que de thérapeutiques locales à effet transitoire, nécessitant plusieurs applications par jour, efficaces seulement si elles sont suivies scrupuleusement. Des thérapeutiques systémiques (action par voie générale) sont également efficaces mais elles ont des risques de toxicité systémique et génèrent l'apparition de souches résistantes. Ces menaces sont d'autant plus préoccupantes que ces candidoses de la bouche sont des pathologies récurrentes chez des patients sévères polymédicamentés.

Le projet du miconazole Lauriad® (Loramyc®) utilisant la technologie adhésive Lauriad® a tenu compte de ces besoins médicaux et des changements écologiques observés avec l'émergence de plus en plus fréquente de souches résistantes. Il été conçu sur les bases suivantes :

- le choix du miconazole, du fait de son spectre large actif sur tous les *Candida albicans* et *non albicans* (pas de résistance connue), de son efficacité déjà largement établie localement et de son profil de tolérance ;
- la réalisation d'un comprimé buccal bioadhésif à libération prolongée, qui doit permettre l'obtention d'une concentration salivaire antifongique précoce continue et prolongée ;
- l'augmentation de la durée du contact du principe actif face au champignon, avec des concentrations efficaces (supérieures à la concentration minimale inhibitrice ou CMI), ce qui permet d'accroître l'efficacité au site de l'infection ;
- une application ciblée devant permettre de limiter le passage par voie générale ou systémique et d'éviter ainsi le risque d'interactions médicamenteuses chez des patients souvent polymédicamentés ;
- une durée d'action suffisante permettant une application par jour.

Le miconazole est une molécule antifongique appartenant à la famille des azoles qui agit par l'inhibition de la synthèse de l'ergostérol. Cette molécule, largement décrite par la littérature scientifique médicale et commercialisée dans le monde entier, est particulièrement indiquée pour les candidoses. Elle présente un profil de tolérance et d'efficacité bien établi pour le traitement des candidoses orales et intestinales. Elle possède un profil antifongique particulièrement adapté aux candidoses oropharyngées, avec un large spectre d'activité contre différentes espèces de *Candida*, notamment les *Candida albicans*, mais aussi les souches de *Candida non albicans* (*C. krusei*, *C. glabrata*, *C. pseudotropicalis* et *C. parapsilosis*). Le profil de sensibilité du miconazole est comparable notamment à celui du voriconazole (nouvel azolé à visée systémique) vis-à-vis des différentes espèces de *Candida*, aucune résistance initiale n'ayant été décrite à ce jour avec cet antifongique (Kuriyama T., *et al.*, 2005). La Société a présenté en septembre 2007 à l'ICAAC 47<sup>e</sup> *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and* des données qui mettent en évidence le profil

mycologique du miconazole, réalisée par le professeur M. A. Ghannoum (Centre de mycologie médicale de l'hôpital universitaire de Cleveland, Cleveland, OH, États-Unis). Ces résultats montrent qu'une exposition répétée *in vitro* au miconazole n'induit pas de résistance fongique. Ils confirment pour le miconazole Lauriad® la puissance et le large spectre d'action de cet antifongique sur tous les *Candida* responsables de la pathologie orale.

Son bon profil de tolérance est complété par une absorption limitée. En effet, l'absorption digestive de miconazole après administration de 500 mg de gel est minime, comme en témoignent des concentrations plasmatiques très faibles voire indétectables [Sawyer P. R., *et al.*, 1975].

Le comprimé bioadhésif miconazole Lauriad® (Loramyc®) est conçu pour être appliqué une fois par jour avec un maintien prolongé des niveaux salivaires adéquats de miconazole pour un traitement efficace de la candidose oropharyngée.

Le miconazole Lauriad® (Loramyc®) est destiné à l'indication de la candidose oropharyngée, une infection fongique buccale. Une étude de la division IMS Management Consulting de la société IMS World Publication Limited (« IMS »), préparée à la demande de la Société, permet d'apprécier et de modéliser le marché de la candidose oropharyngée chez l'adulte en milieu hospitalier et en ville. En effet, la technologie adhésive utilisée pour le miconazole Lauriad® (Loramyc®) ne nécessitant pas un suivi de la médication à l'hôpital, la Société prévoit une prescription initiée à l'hôpital (mais non limitée à celui-ci) et un suivi en ville.

Les champignons sont présents partout dans l'environnement. Les conditions associées à leur développement sont souvent physiologiques, associées à un traumatisme local (irritation des muqueuses, mauvaise hygiène dentaire) ou à des anomalies immunitaires (infection avancée à VIH, greffe de moelle osseuse ou d'organe, diabète sucré, malnutrition sévère et affections débilitantes liées à l'âge).

Certains traitements favorisent le développement d'infections fongiques sévères par altération des muqueuses ou en favorisant le développement et l'entrée d'infections opportunistes. Ces traitements sont notamment les thérapies immunosuppressives, les antibiotiques à large spectre, les traitements corticostéroïdes chroniques ou inhalés, l'hémodialyse, les cathéters intravasculaires ou la nutrition parentérale.

### **Données épidémiologiques**

L'épidémiologie des candidoses a considérablement évolué et les *Candida non albicans* autrefois relativement rares (10-40 % de toutes les candidémies entre 1980 et 1990) sont en constante augmentation (35 à 65 % de toutes les candidémies entre 1991 et 1998) [Krcmery V., *et al.*, 2002].

L'incidence des souches *non albicans* a fortement augmenté sur une période de 5 ans, passant de 31 % en 1999 à 64 % en

2003. Dans le même temps, l'utilisation de fluconazole a augmenté, passant d'un pourcentage de 35 % en 1998 à 74 % des prescriptions des antifongiques en 2003 [Bassetti M., *et al.*, 2006]. Ces données ont été confirmées par une publication récente [Ruhnke M., 2006] montrant un lien direct entre l'apparition des souches *non albicans* et un traitement antérieur par les azolés. Il est maintenant bien établi que ces souches *non albicans*, notamment *C. tropicalis* et *C. glabrata*, sont responsables d'une évolution de la morbidité et de la mortalité des candidoses invasives par candidémies. Ces deux espèces sont associées à un risque de mortalité entre 40 et 70 % [Ruhnke M., 2006]. Dans ces candidoses invasives, une exposition antérieure au fluconazole est un facteur de risque directement corrélé avec la présence de *Candida glabrata* [C. Gentry 44<sup>th</sup> ICAAC 2004].

Il existe donc, pour les populations immunodéprimées traitées chroniquement, un risque de santé publique associé au traitement de la pathologie oropharyngée. Pour éviter l'émergence de souches *non albicans* et préserver toutes les chances de traitement de ces malades, des recommandations ont été émises et publiées ; des recommandations claires, mais peu appliquées en pratique.

Des recommandations pour la prise en charge des candidoses oropharyngées chez les patients atteints de sida ou de cancer ont été proposées au plan international aux États-Unis et en France [Powderly W. G., *et al.*, 1999: SOR Standards Options et Recommandations pour la prévention, le diagnostic et le traitement des candidoses en cancérologie FNCLCC 1999]. Elles sont régulièrement revues dans les rapports d'experts et d'orientation [Delfraissy J. F., 2004, Yeni P., 2006]. Ces recommandations indiquent que le traitement de première intention des épisodes de candidoses oropharyngées chez les patients immunodéprimés doit être de préférence un traitement antimycosique local, en raison, d'une part, des interactions médicamenteuses entre les azolés oraux systémiques et les traitements antirétroviraux et, d'autre part, du risque d'émergence de résistances des *Candida*, favorisé par les traitements antifongiques prolongés. Le rapport du professeur Yeni demande ainsi de réserver les traitements oraux systémiques aux mycoses invasives, comme les candidoses œsophagiennes ou les candidémies.

### **Épidémiologie en fonction de la pathologie sous-jacente**

L'incidence de survenue d'une candidose oropharyngée est différente selon la localisation des cancers, leurs traitements et leurs caractéristiques : elle était de 12 % dans le cancer du sein [McCarthy G. M., *et al.*, 1992] et de 83 % dans les cancers très évolutifs [Jobbins J., *et al.*, 1992, Soysa N. S., *et al.*, 2004]. La chimiothérapie, en plus de son impact sur les lignées impliquées dans les défenses, peut, avec certains agents, avoir une action directe ulcérateuse sur les muqueuses oropharyngées, favorisant ainsi le développement d'une mycose. Des données dérivées d'une méta-analyse récente réalisée par le groupe Cochrane estiment l'incidence médiane de ces candidoses en oncologie entre 30 % et 70 % [Worthington H. V., *et al.*, 2004].

L'épidémiologie du *Candida* dans le cadre de cancers évolutifs a été récemment étudiée (Davies A. N., et al., 2006) ; 66 % des patients sont porteurs de *Candida*, 30 % des patients présentent une candidose avec des signes cliniques et des prélèvements mycologiques confirmant la candidose orale. Celle-ci est associée à un état général déficient, une xérostomie et la présence de prothèses dentaires. Le *Candida albicans* est l'organisme prédominant, mais les souches non albicans représentent 25 % des cas et sont associées dans 19 % des cas au *Candida albicans*. Chez les patients neutropéniques en hématologie traités en soins intensifs, les souches non albicans sont détectées plus fréquemment que chez les patients non neutropéniques. Ces souches non albicans apparaissent plus volontiers chez les patients ayant reçu préalablement des composés azolés (Ruhnke M., 2006) et sont moins sensibles au fluconazole et à l'itraconazole, en particulier *Candida glabrata*. Ces candidoses oropharyngées sont plus fréquentes chez les patients atteints de cancers de la sphère ORL, où elles sont une complication très fréquente de la radiothérapie qui entraîne une xérostomie pratiquement constante. Le nombre de ces patients développant une candidose varie entre 27 et 52 % (Makkonen T. A., et al., 2000, Nicolatou-Galitis O., et al., 2001, Redding S. W., et al., 1999).

Tous les patients ayant une chimiothérapie anticancéreuse sont susceptibles d'être atteints d'une mucite, dont la fréquence varie selon les produits et les combinaisons thérapeutiques. La mucite, inflammation douloureuse des muqueuses, s'accompagne volontiers d'une xérostomie (sécheresse de la bouche observée pour 50 % des patients en soins palliatifs). La mucite crée les conditions locales favorisant le développement d'infections à *Candida*.

Chez les patients VIH+, la prévalence de la maladie, estimée en particulier en France, serait à fin 2005 de 134 000 patients (Delfraissy J. F., 2004, Yeni P., 2006). Cette prévalence augmente de 3 500 nouveaux cas par an. La prévalence des *Candida albicans* reste supérieure à 50 % dans cette population. Cependant, l'incidence de souches résistantes aux antifongiques croît avec, dans une étude récente, environ 10 % de souches résistantes au fluconazole et à l'itraconazole et 4 % au voriconazole. Il est établi que la pression exercée par la prescription d'antifongiques systémiques en traitement prophylactique favorise l'émergence et le développement de souches résistantes dans cette population.

Dans les cas d'immunodépression liés au VIH, la Société estime, sur la base de données scientifiques existantes, que la candidose oropharyngée touche, dans les pays développés, entre 15 % à 30 % des malades et près de 90 % de ces derniers si la maladie est très évolutive.

Outre les patients atteints de cancer et ayant une infection au VIH, d'autres populations sont concernées par la candidose oropharyngée, en particulier les sujets âgés hospitalisés chez lesquels elle augmente le risque de dépendance. La prévalence des candidoses oropharyngées chez le patient âgé hospitalisé est évaluée à 13,6 % (Fanello S., et al., 2006).

## Facteurs de gravité

Chez les patients immunodéprimés, la candidose oropharyngée souvent associée à une mucite est une maladie grave, récidivante devenant chronique. Elle entraîne une dégradation de l'état général, altère la qualité de vie et peut retarder le traitement anticancéreux. Le traitement est impératif pour éviter sa récurrence ou son aggravation. Les complications de la candidose oropharyngée, maladie opportuniste, se traduisent par un risque d'invasion de l'organisme (candidose œsophagienne, candidémie, septicémie à *Candida*) associé à un taux de mortalité élevé de 40 %<sup>1</sup>.

La Société estime que la modification épidémiologique observée dans les infections fongiques sévères invasives, au cours des dernières années, avec une augmentation des souches résistantes de *Candida non albicans* au détriment de celles de *Candida albicans*, depuis l'introduction des traitements systémiques à spectre étroit comme les triazolés (fluconazole), devrait être intégrée dans le traitement de la candidose oropharyngée.

Pour cette dernière, il existe un réel besoin pour de traitements ciblés sur la muqueuse atteinte, avec une activité à large spectre couvrant tous les *Candida*, évitant les résistances, et réduisant nettement le risque d'interactions médicamenteuses néfastes.

Les recommandations cliniques en vigueur aux États-Unis, en Europe et au Japon sont d'utiliser ces agents à usage local en traitement de première intention et de réserver les agents à visée systémique aux risques d'invasion.

## Données de marché

L'étude d'IMS, préparée à la demande de la Société, permet d'apprécier le marché de la candidose oropharyngée chez l'adulte en ville et en milieu hospitalier<sup>2</sup>. Cette étude a été réalisée dans sept pays clés (États-Unis, France, Grande-Bretagne, Italie, Allemagne, Espagne et Japon) représentant environ 80 % du marché global. Elle donne une estimation du marché pertinent de la candidose oropharyngée chez l'adulte qui serait le marché principal de miconazole Lauriad® (Loramyc®). Il résulte de cette étude que le marché de la candidose oropharyngée dans les pays étudiés représentait en valeur entre 300 et 350 millions d'euros en 2004. Cette estimation englobe la classe des antifongiques buccaux (classe A1B dans la classification *Anatomical Therapeutic Classification* ou ATC) ainsi que la classe des antifongiques à visée systémique (classe J2A dans la classification ATC), qui représentent respectivement environ 30 % et 70 % dudit marché en valeur en 2004. L'Europe représente environ un tiers de ce marché en valeur, alors que les États-Unis en représentent environ la moitié. La réactualisation de ce marché opérée par la Société en 2005, 2006 et 2007 a confirmé les prévisions d'IMS Health et valide le marché de la candidose orale.

L'étude conclut qu'entre 2000 et 2004, le marché de la candidose orale de l'adulte, dans les pays étudiés, a

<sup>1</sup> Scope Project, enquête sur les infections dans 49 hôpitaux aux États-Unis – *Epidemiology of Nosocomial Candidemia: a Six-Year National Perspective*. BISCHOFF TR, TALLENT S, ADERA T, WENZEL RP, EDMOND MB, 2003.

<sup>2</sup> Étude IMS Octobre 2005 (Tous droits d'auteur réservés, IMS Health, 2005). La marge d'erreur des estimations fournies est de plus ou moins 10 %.

augmenté, en valeur, en moyenne, de 8 % par an (18 % de croissance moyenne annuelle pour les antifongiques buccaux et 5 % de croissance moyenne annuelle pour les antifongiques à visée systémique).

En ce qui concerne le marché analysé en termes de volume de prescriptions, qui est déterminé par le nombre de jours de traitement, l'étude conclut que dans les pays étudiés, il était en 2004 d'environ 115 millions de jours de traitement et qu'il a augmenté, entre 2000 et 2004, en moyenne, de 3 % par an (3 % de croissance moyenne annuelle pour les antifongiques buccaux et 4 % de croissance moyenne annuelle pour les antifongiques à visée systémique). Les antifongiques buccaux représentaient en 2004 environ 55 % du total de ce marché analysé en termes de volume de prescriptions.

En ce qui concerne les produits actuellement prescrits dans le marché de la candidose oropharyngée de l'adulte, le fluconazole représente la plus grande part de marché en valeur et la nystatine représente la plus grande part en volume de prescriptions.

L'étude d'IMS dans son analyse du marché global du traitement de la candidose orale de l'adulte, n'a pas tenu compte des indications en pédiatrie, des produits prescrits par voie intraveineuse, ni des produits utilisés pour d'autres indications que la candidose oropharyngée (par exemple les infections fongiques en dermatologie/gynécologie).

### Concurrents

Les concurrents sont les traitements des candidoses oropharyngées utilisés actuellement. Les spécialités actuellement commercialisées pour le traitement de ces candidoses peuvent être administrées soit par voie locale soit par voie systémique (administration orale : suspension buvable, comprimé et injectable), pour un effet par voie générale.

Les principes actifs antifongiques utilisés pour le traitement des candidoses appartiennent essentiellement à quatre classes chimiques spécifiques :

1. Les antibiotiques de la classe des polyènes :

- amphotéricine B, principe actif de Fungizone® ;
- nystatine, principe actif de Mycostatine® ;

2. Les azolés se divisant en deux sous-groupes :

➤ les imidazoles :

- miconazole principe actif de Daktarin® gel buccal,
- kétoconazole, principe actif de Nizoral®,

➤ les triazoles :

- fluconazole, principe actif de Triflucan®,

- itraconazole, principe actif de Sporanox® suspension (réservé à l'hôpital),
- voriconazole, principe actif de Vfend® (réservé aux mycoses systémiques sévères ou réfractaires à l'hôpital),
- posaconazole principe actif de Noxafil® indiqué dans les candidoses systémiques et les candidoses oropharyngées (en 2006) quand les traitements topiques sont supposés non actifs ;

3. Les analogues ADN de la 5- fluorocytosine : flutocytosine, principe actif d'Ancotil® (réservé aux mycoses systémiques sévères à l'hôpital).

4. Les echinocandins :

- la caspofungine Cancidas® disponible par voie IV en perfusion d'une heure est indiquée dans l'aspergillose ;
- l'anidulafungine forme IV approuvée en 2005 dans les infections systémiques à *Candida* (candidémie septicémie et candidoses oesophagiennes) ;
- la micafungine Micamine® approuvée en 2005 aux États-Unis disponible en perfusion intraveineuse d'une heure dans les infections invasives.

Les deux types de produits concurrents du miconazole Lauriad® (Loramyc®) sont un type de produits à visée systémique, dont le représentant le plus important en valeur est le fluconazole (devenu générique dans la plupart des marchés), et un type de produits à visée buccale et digestive, dont le représentant le plus prescrit est un générique, la nystatine<sup>1</sup>.

Les traitements de la candidose oropharyngée à visée systémique ou générale sont principalement oraux (fluconazole par Pfizer ou par des laboratoires de génériques, ketoconazole et itraconazole par Johnson & Johnson, miconazole, amphotéricine et nystatine, voriconazole par Pfizer).

Les traitements locaux à visée buccale nécessitent tous plusieurs applications journalières. Il en est ainsi pour la nystatine et l'amphotéricine (divers acteurs), le ketoconazole et miconazole (Johnson & Johnson ou laboratoires génériqueurs), et le clotrimazole (Alza Johnson & Johnson ou laboratoires génériqueurs). Beaucoup de ces produits ne sont plus brevetés, ce qui explique la présence de plusieurs concurrents potentiels pour ce type d'application.

D'autres produits à visée systémique sont pour l'instant indiqués pour les candidoses invasives, ces derniers pourraient ultérieurement être développés également pour la candidose orale mais pourraient être limités par leurs effets systémiques. Le noxafil (posaconazole, Schering) a obtenu en Europe une indication dans la candidose orale, si les traitements locaux sont susceptibles de ne plus être

<sup>1</sup> Étude IMS Octobre 2005 (Tous droits d'auteur réservés, IMS Health, 2005).

efficaces. Ce produit a par ailleurs des indications systémiques pour des infections fongiques invasives.

Les autres produits à visée systémique comprennent la caspofungine par voie intraveineuse commercialisée par Merck Sharp & Dohme dans la candidose invasive ou l'aspergillose invasive, le posaconazole forme orale commercialisé par Schering Plough dans les mêmes infections fongiques invasives, le ravuconazole forme orale ou intraveineuse développé par Bristol-Myers Squibb, le micafungine par voie intraveineuse commercialisé par Astella Roche dans les infections fongiques invasives et l'anidulafungin par voie intraveineuse commercialisé par Vicuron Pfizer dans les candidoses invasives.

Les sociétés proposant des médicaments indiqués dans la candidose orale sont, soit des sociétés de génériques, soit des sociétés pharmaceutiques dont le nombre reste restreint.

Le Tibozole est un traitement à visée locale développé par la société Tibotec, filiale du Groupe Johnson & Johnson, sous la forme d'un comprimé adhésif concurrent du miconazole Lauriad® (Loramyc®). Le produit utilisé par le Tibozole est le miconazole nitrate à 10 mg (une forme chimique du miconazole non enregistrée dans l'Union européenne, ni aux États-Unis dans l'indication de la candidose orale). Ce produit a fait l'objet d'essais en Afrique, publiés avec des résultats d'efficacité du même ordre que le ketoconazole, un traitement systémique<sup>1</sup>.

Enfin, la société danoise Fertin Pharma a développé une formulation locale du miconazole sous forme de gomme à mâcher quatre fois par jour (14,4 mg/jour), dont les résultats publiés<sup>2</sup> montrent une efficacité équivalente à celle du miconazole gel à 200 mg/jour (en quatre administrations) et supérieure à un placebo. La durée du traitement de six semaines apparaît anormalement longue et la dose choisie pour le traitement de référence est inférieure à la dose habituellement recommandée (500 mg/jour).

Le miconazole Lauriad® (Loramyc®) présente l'avantage, par rapport aux traitements systémiques, d'un spectre étendu à tous les *Candida* responsables de la candidose oropharyngée. Il présente également l'intérêt d'une absence d'interaction médicamenteuse chez des patients polymédicamentés. Par rapport aux traitements locaux, il délivre le miconazole au site de l'infection avec une présence précoce forte et soutenue, permettant une application unique par jour et donc une meilleure observance du traitement par les patients. Enfin, il limite les effets secondaires systémiques.

### 2.3.2 ACICLOVIR LAURIAD® ET LE MARCHÉ DE L'HERPÈS LABIAL

Le médicament aciclovir Lauriad® est destiné au traitement de l'herpès labial (BA021). Il résulte de la combinaison de la technologie Lauriad® et de l'aciclovir (Zovirax). L'aciclovir est considéré comme le produit de référence pour le traitement des infections à Herpès virus (VHS). La forme aciclovir en crème topique est indiquée dans l'herpès labial mais rencontre des limitations du fait de sa faible pénétration. Pour répondre aux besoins d'un traitement local plus efficace contre l'herpès labial, l'objectif du développement d'aciclovir Lauriad® est d'obtenir de fortes concentrations au site de l'infection. BioAlliance Pharma a réalisé, en mars 2005, une étude clinique de pharmacocinétique sur l'aciclovir Lauriad® sous forme d'une étude de doses d'un comprimé buccal bioadhésif (50 mg et 100 mg) en comparaison à un traitement de référence (200 mg, comprimé Zovirax). Une concentration élevée précoce et durable a été obtenue pendant 24 heures au niveau salivaire, entraînant une présence continue du principe actif. De même, une concentration très élevée au dessus des valeurs de CMI (concentration clinique efficace) est retrouvée au niveau du site labial pendant 24 heures.

L'aciclovir Lauriad® est le deuxième produit de la gamme Lauriad®. Il a fait l'objet d'un essai de Phase I/II. La Phase II-III a été autorisée en février 2007 en France, en République tchèque et en Australie, puis fin 2007 aux États-Unis. Le principe actif de ce produit, l'aciclovir, est un antiviral anti-herpétique reconnu. Sous forme de comprimé adhésif, il peut bénéficier d'une présence forte sur le site de l'infection herpétique labiale.

Plus de 80 % de la population adulte mondiale est actuellement porteuse du VHS-1, le principal virus de l'herpès labial<sup>3</sup>, alors que l'incidence de la maladie est estimée de 5 à 10 % de nouveaux cas chaque année<sup>4</sup>. La cible de l'aciclovir Lauriad® : les patients connaissant au moins trois poussées par an, représentant 7 % de la population totale<sup>5</sup>.

Par ailleurs, l'infection VHS-1 est souvent associée à l'infection à VIH et les patients connaissent, dans ce cas, environ douze poussées par an.

<sup>1</sup> JJ Roey 2004.

<sup>2</sup> H L. Bastian Oral Surg Oral Med Oral Radiol Endod 2004; 98:423-8.

<sup>3</sup> Yeung-Yue KA Herpes simplex viruses 1 and 2. Dermatol Clin 2002;20(2):249-66.

<sup>4</sup> R J Whitley et al Lancet 2001 357 :1513-18 – R Brady et al Antiviral Research 2004 : 61; 73-81.

<sup>5</sup> Cf. note précédente.

## Données de marché

Selon l'IMS, en 2006 les antiviraux (indiqués dans l'herpès) représentaient un marché de 1,6 milliard d'euros dans 5 grands pays européens et les États Unis (selon des sources internes BioAlliance basées sur des chiffres IMS). Le marché cible de l'herpès labial est estimé à 430 millions d'euros en prescriptions. Les ventes mondiales des traitements anti-herpétiques topiques, principalement dédiés à l'herpès labial, (aciclovir, penciclovir, docosanol) représentaient 233 millions d'euros en 2006, avec une croissance de 6 %. Par ailleurs, les ventes mondiales de médicaments oraux systémiques (aciclovir, valaciclovir et famciclovir) étaient estimées à 193 millions d'euros dans l'indication herpès labial, avec une croissance de 19 %, étant précisé que la part de l'herpès labial reste limitée par rapport aux autres indications de ces médicaments (autres infections herpétiques, zona, etc.). Ce marché ne prend pas en compte le marché sans prescription médicale OTC.

## Concurrents

L'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir sous forme systémique sont approuvés pour le traitement préventif et épisodique des infections à herpès récurrents. GlaxoSmithKline domine le marché avec une part de marché de 67 %, suivi par Novartis avec une part de marché de 14 %.

Les médicaments prescrits pour le traitement de l'herpès ciblent chaque épisode de la maladie et sont conçus pour faire disparaître la lésion le plus rapidement tout en soulageant la douleur.

## Nucléosides

Quatre types d'analogues du nucléoside sont actuellement disponibles par voie générale pour le traitement des infections à VHS :

- aciclovir (Zovirax – GSK), entre en concurrence avec les nucléotides naturels pendant le processus de réplication virale ; des versions génériques sont disponibles ;
- valaciclovir (Valtrex – GSK), pro-drogue de l'aciclovir (se transforme en aciclovir) ayant une meilleure absorption ;
- penciclovir, similaire à l'aciclovir ; et
- famciclovir (Famvir – Novartis), pro-drogue du penciclovir.

Les agents topiques actuellement disponibles sous forme de crème permettent de raccourcir la durée de la douleur et des symptômes, bien qu'aucun ne soit vraiment efficace pour éliminer les poussées. Ces agents sont principalement les suivants :

- penciclovir (Denavir – Novartis) doit être appliqué pendant quatre jours consécutifs et toutes les deux heures dans la journée (neuf applications par jour) ;

- docosanol (Abreva – Avanirpharma – GSK) doit être appliqué cinq fois par jour ; et
- aciclovir (Zovirax – GSK – Biovail) est le traitement de référence et doit être appliqué cinq fois par jour ; son efficacité sous forme de crème est limitée en raison de sa faible biodisponibilité et de sa pénétration limitée.

D'autres médicaments sont en cours de développement, par exemple le ME-609 (Medivir, produit en crème associant un antiviral et un immuno-modulateur) ou le produit de Transport Pharmaceuticals, qui développe un système d'électroporation pour faire pénétrer l'aciclovir au niveau de la lèvre. Ces produits à visée locale semblent présenter le même inconvénient de prises répétées que les médicaments existants mentionnés ci-dessus.

Dans ce contexte, l'aciclovir Lauriad® semble représenter un nouveau traitement susceptible d'offrir un effet de présence forte au niveau du site labial avec une concentration continue sur le site de l'infection.

## 2.3.3 FENTANYL LAURIAD® ET LE MARCHÉ DE LA DOULEUR DES PATIENTS CANCÉREUX

Le fentanyl Lauriad® a été choisi dans le programme Lauriad® pour l'indication du traitement des douleurs chroniques modérées à sévères en cancérologie.

Le fentanyl est un analgésique opioïde synthétique cent fois plus puissant que la morphine. La recherche d'une forme de fentanyl ayant une administration simple et une libération prolongée est particulièrement adaptée aux formes de douleur chronique. Les patients cancéreux développent souvent une résistance aux autres formes de traitements de la douleur. Ce contexte a amené la Société à étudier l'utilisation des systèmes bioadhésifs Lauriad® pour proposer une application adhésive du fentanyl en transmuqueux pour le traitement de cette indication.

L'analyse des besoins médicaux insatisfaits pour les patients fragilisés, en particulier dans la douleur chronique, a montré un besoin de produits antidouleur présentant une variabilité réduite et une administration facilitée. Les produits existants dans ce secteur, en particulier les patchs cutanés de fentanyl, atteignent une concentration efficace variable après 12 à 18 heures suivant les patients et le fentanyl est encore présent 17 heures après avoir enlevé le patch ce qui pose des problèmes éventuels de surdosage. La variabilité observée avec les patchs cutanés peut être liée en particulier à l'état de la peau sous-jacente et ne couvre pas tous les besoins des malades. Le fentanyl Lauriad® est conçu pour répondre à un cahier des charges de maniabilité accrue pour le médecin traitant la douleur chronique.

La plupart des médicaments existant pour soigner la douleur aiguë ou chronique du cancer sont des opioïdes. Ils peuvent être administrés par voie orale, par injection, sous la langue (sublinguale), par voie rectale ou par absorption transmuqueuse dans la bouche.

La voie d'administration transmuqueuse comprend des médicaments pris par la bouche mais prévus pour être absorbés par la muqueuse orale et non avalés. Il s'agit du mode d'administration utilisé par le fentanyl Lauriad®, actuellement en projet.

En l'état actuel du marché, à l'initiation de prescriptions hospitalières, le fentanyl représente un marché de 1,9 milliard d'euros. Il existe à la fois sous forme de patchs (pour les douleurs chroniques) tel le Durogesic dont le marché a été estimé à 800 millions d'euros en 2006<sup>1</sup>. Les ventes du fentanyl sous forme de génériques s'élèvent à 600 millions d'euros. Il existe également des formes à sucer (pour les douleurs aiguës), telles l'Actiq™ (Céphalon Inc) dont les ventes mondiales s'élèvent à environ 472 millions d'euros en 2006<sup>2</sup>. Par ailleurs la société BioDelivery Sciences International, Inc. a réalisé un nouveau produit également destiné aux douleurs aiguës. Ce produit appelé BEMA™ est un système BioErodible MucoAdhésif à délivrance accélérée (*24th Annual Meeting of the American Academy of Pain Medicine – Orlando, Florida. Janvier 2008*). Il présente des concentrations rapides de fentanyl intéressantes par rapport à celles de l'Actiq™. Une autorisation de mise sur le marché dans les douleurs aiguës sévères par la FDA est annoncée fin 2008 par la société Biodelivery Sciences International. Les formes Actiq™ ou BEMA™ à délivrance rapide sont destinées aux douleurs aiguës et sont sans effet sur les douleurs chroniques.

En ce qui concerne les douleurs chroniques sévères, le patch cutané de délivrance retardée est prédominant dans ce marché. L'inconvénient des patchs cutanés est leur variabilité et leur délai d'action retardée. C'est pourquoi le fentanyl Lauriad® se focalisera sur la douleur chronique sévère et recherchera à diminuer la variabilité actuelle du fentanyl délivré par les patchs cutanés, cette variabilité observée aujourd'hui limite la maniabilité du patch et lui confère des risques de surdosage. Ceci fait apparaître un besoin médical pour de nouvelles approches de délivrance retardée.

### 2.3.4 DOXORUBICINE TRANSDRUG® ET LE MARCHÉ DU CANCER DU FOIE

Le principal produit du programme Transdrug® de la Société est la doxorubicine Transdrug®. Ce produit contient de la doxorubicine sous forme de nanoparticules lyophilisées de PIHCA permettant de surmonter la résistance par un ciblage direct des cellules ou des tissus et une libération contrôlée de son principe actif. Il vise essentiellement les indications de carcinome hépatocellulaire (HCC ou cancer primitif du foie ou hépatocarcinome) par administration intra-artérielle hépatique.

La résistance des cancers, qu'elle soit spontanée ou acquise, représente un enjeu majeur de la lutte contre ce genre de pathologie. Actuellement, la multirésistance aux médicaments est la cause principale d'échec des

traitements chimiothérapeutiques. À ce titre, environ 60 % des patientes souffrant d'un cancer du sein développent une résistance après une chimiothérapie. La multirésistance de certaines cellules tumorales après des cycles répétés de chimiothérapie rend ces cellules insensibles à toute autre forme de thérapie.

L'une des causes de cette forme de multirésistance aux médicaments est l'apparition d'une famille de protéines dites de transport transmembranaire. Ces protéines sont activées sous l'influence du gène de multirésistance appelé MDR-1. Les protéines diminuent activement la concentration intracellulaire d'agents cytotoxiques. Elles ont pour fonction de rejeter à l'extérieur de la cellule cible, dès son entrée, l'agent cytotoxique. Ces protéines agissent comme de véritables pompes, empêchant ainsi l'agent cytotoxique d'exercer sa fonction thérapeutique.

Doxorubicine Transdrug®, en permettant un masquage de l'anticancéreux, permet d'éviter son rejet à l'extérieur de la cellule. Cette approche thérapeutique nouvelle, permet de surmonter la résistance en court-circuitant les mécanismes de multirésistance aux médicaments afin d'assurer ainsi un ciblage direct des cellules ou des tissus. La technologie permet également une libération contrôlée du principe actif afin d'obtenir une activité prolongée.

La doxorubicine Transdrug® vise en première indication le cancer primaire du foie (carcinome hépatocellulaire ou HCC), cinquième cancer dans le monde et troisième cause de mortalité liée à un cancer.

Le HCC, avec un taux de survie à cinq ans de moins de 5 % sans traitement, est également l'une des maladies à plus forte mortalité<sup>3</sup>. En Europe de l'Est l'incidence est de 17 900 cas et la mortalité touche 18 900 patients, en Europe de l'Ouest l'incidence est de 11 500 patients ; et la mortalité de 14 200 patients (données : *Globocan – Cancer incidence in five continents* by IARC, WHO mortality data bank). Aux États-Unis, l'incidence est de 19 160 cas en 2007 (*Cancer Stat.fact sheets – NCI 2007*) et la mortalité de 16 780 cas en 2007. La survie globale à 5 ans est de 10,8 %.

L'incidence du HCC est en croissance dans le monde entier, avec des différences géographiques significatives. Orpheline en Europe et aux États-Unis, cette maladie est en revanche très développée en Asie (Est asiatique : incidence 2002 : 373 436 patients – mortalité : 354 531 patients, Sud-Est asiatique incidence 2002 : incidence 45 000 patients mortalité 42 000 patients), en raison d'une plus forte incidence d'hépatites virales (VHB et VHC).

Le cancer primitif du foie connaît de façon globale une augmentation de 8 % par an dans les pays occidentaux.

De plus, l'incidence du HCC dans les pays en développement est de deux à trois fois supérieure à celle dans les pays développés.

<sup>1</sup> Statistiques de l'IMS pour 2006.

<sup>2</sup> Statistiques publiées sur le site de la société Céphalon 2006.

<sup>3</sup> Llovet JM et al. Hepatocellular Carcinoma. Lancet 2003; 362: 1907-17.

## Données de marché

Compte tenu de la rareté des traitements de référence autorisés pour l'indication du HCC, la Société estime qu'il n'existe pas de données chiffrées permettant d'évaluer de manière précise la taille du marché concerné.

### Concurrents

Lors du diagnostic du cancer primaire du foie, le premier traitement possible est la résection chirurgicale pour enlever la totalité de la tumeur. Néanmoins, à cause du diagnostic tardif du HCC, les tumeurs sont souvent volumineuses et nombreuses et seulement 20 à 30 % des patients peuvent subir une telle intervention chirurgicale.

Chez les autres patients, il existe trois thérapies alternatives, aucune n'étant approuvée :

- chimiothérapie systémique (intraveineuse) : elle est d'une efficacité limitée et d'une toxicité systémique, les doses tolérables étant généralement inefficaces ;
- deux méthodes intra-artérielles (IA) : une injection IA de lipiodol et de doxorubicine qui donne environ 12 % de taux de réponse et 23 % en cas d'ajout de la mitomycine C ;
- chimoembolisation : injection IA d'un agent d'embolisation pour empêcher la circulation sanguine pendant une durée très courte. Cette thérapie s'accompagne d'un syndrome suivant la chimoembolisation, entraînant une hospitalisation plus longue pour 30 % de ces patients.
- Sorafenib (Onyx, Bayer), un produit actif sur des cibles multiples de kinases (RAF kinase, VEGFR Kinases), a présenté des résultats positifs sur la survie à l'ASCO en 2007, dans l'indication de cancer primitif du foie en comparaison au placebo, chez des patients sans traitements systémiques antérieurs. Ce produit est également en développement dans un autre essai clinique, avec une association sorafenib/doxorubicine, évaluée *versus* la doxorubicine seule. Le dossier du sorafenib (Nexavar™) déjà approuvé pour le cancer du rein, a été également approuvé en Europe et aux États-Unis dans l'indication du cancer primitif du foie fin 2007.

Les difficultés de traitement du HCC et la mortalité élevée associée sont attribuables à différents facteurs tels que la cirrhose, qui limitent les options de traitement. De plus le cancer primitif du foie est un cancer résistant.

Il y a donc un besoin médical non satisfait pour une thérapie efficace et de nouvelles stratégies de traitement pour la prise en charge du HCC.

L'intérêt de la doxorubicine Transdrug® sous forme nanoparticulaire est son efficacité, démontrée dans des modèles de cancers résistants *in vivo*, avec une supériorité établie toujours en comparaison à la doxorubicine libre.

Dans le domaine de la résistance, les concurrents sont :

- les systèmes d'administration de médicaments par liposomes : plusieurs formulations de liposomes ont été approuvées (doxorubicine et daunorubicine, de la classe des anthracyclines) pour le traitement du cancer ovarien et du sarcome de Kaposi ; ces liposomes ne sont pas connus pour agir sur les phénomènes de résistance, leur développement a été axé sur l'amélioration de la tolérance par un moindre passage cardiaque qui est une toxicité connue des anthracyclines ;
- les conjugués à un polymère : les anthracyclines sont liées chimiquement de manière covalente à un polymère, formant une nouvelle entité chimique, dont le profil est à démontrer en totalité sur le plan du processus réglementaire ; et
- les agents bloquant les pompes actives dans la multi-résistance aux médicaments (agents MDR) : conçus pour interférer spécifiquement avec les pompes actives, ces agents peuvent toutefois générer de graves effets secondaires (notamment cardiaques liés au rôle physiologique de ces pompes).

En conséquence, la doxorubicine Transdrug® ciblant spécifiquement les cellules tumorales du foie et surmontant la résistance aux médicaments, constituerait une avancée significative dans le traitement de divers cancers.

### 2.3.5 BA011 – INHIBITEURS D'INTÉGRASE ET MARCHÉ DE L'INFECTION À VIH

L'ARN du HIV est transformé par une enzyme la reverse transcriptase, en ADN, les inhibiteurs de la reverse transcriptase bloquent ce processus et font partie des traitements antirétroviraux utilisés dans les traitements intensifs. L'ADN du HIV est ensuite intégré dans le génome ADN des cellules humaines CD4 par l'action d'une enzyme : l'intégrase. L'inhibiteur d'intégrase développé actuellement au sein de la Société est au stade de recherche. Il présente la particularité de cibler l'intégrase du VIH et est actif sur des souches multirésistantes. Il pourrait constituer un des produits de choix d'une multithérapie idéale, intervenant sur les trois enzymes du VIH (la dernière enzyme en jeu étant la protéase qui transforme l'ADN du virus en protéines virales, les traitements antiprotéases sont inclus dans les multithérapies du VIH depuis 1996).

L'un des éléments clé de ce marché est la présence de souches de VIH résistantes à plusieurs médicaments, les patients étant par ailleurs souvent résistants à plusieurs types de traitements.

Une analyse de marché réalisée par datamonitor sur 32 produits du pipeline VIH (Phase I à Phase III) suggère que d'ici 2012, les ventes globales d'antirétroviraux pourraient atteindre près de 12 milliards de dollars, soit près de deux fois la valeur enregistrée pour 2006 (7,4 milliards de dollars suivant business insight).

Un premier inhibiteur d'intégrase, raltegravir (Isentress®) développé chez des patients multirésistants (Merck & Co) a été approuvé par la FDA en octobre 2007 et par l'EMA en décembre 2007 dans le cadre d'une procédure d'enregistrement accélérée. Un autre produit anti-intégrase, l'elvitegravir (Gilead Sciences), est actuellement en essais cliniques. Suivant la base de données de Thomson Pharma le marché des anti-intégrases pourrait représenter 700 millions de dollars en 2010.

### 2.3.6 BA015 – AMEP™ ET MARCHÉ DU MÉLANOME

Le p-AMEP™, DNA anti-invasif est actuellement en cours de développement, il cible par l'expression du peptide AMEP™ des ligands qui s'expriment à la fois sur des cellules cancéreuses de mélanomes et sur des cellules angiogéniques. Ce produit a des propriétés anti-angiogéniques (empêchant la formation de vaisseaux alimentant la cellule cancéreuse) et anti-invasives. La première indication envisagée est le mélanome métastatique.

L'incidence du mélanome a doublé en 10 ans, elle est de 10 pour 100 000 habitants en Europe, 25 pour 100 000 habitants en Australie ; le mélanome touche 1 américain sur 34. 132 000 mélanomes sont diagnostiqués chaque année dans le monde (INSV Inserm données 2000). C'est un cancer invasif responsable de 48 000 décès par an dans le monde.

Au stade métastatique, il n'existe aucun traitement approuvé.

### 2.3.7 BA016/023 ET MARCHÉ DES CANCERS INVASIFS

La zyxine est une cible du cytosquelette, permettant une réversion du phénotype cellulaire tumoral et rétablissant ainsi un contact cellulaire. Les produits issus du programme de recherche zyxine de la Société sont des anticancéreux originaux à potentiel antimétastatique. Ces produits sont actifs en rétablissant le contact tissulaire et en diminuant la motilité des cellules invasives. Les indications cibles pourraient être les sarcomes, le cancer pulmonaire à petites cellules ou encore le cancer pancréatique connu pour sa capacité invasive. L'incidence des cancers à petites cellules représente environ 90 000 nouveaux cas par an (20 % des cancers pulmonaires estimés à 440 000 nouveaux cas par an mondialement). L'incidence du cancer pancréatique est estimée à 280 000 nouveaux cas par an en 2010 (*Globocan 2005 International Agency for Research on Cancer*). Ce cancer à mauvais pronostic représente 127 000 cas dans les pays industrialisés avec la répartition suivante : en Europe (27 pays) 62 000 patients, en Amérique du Nord 40 000 patients et au Japon 24 000 patients. La survie à 5 ans concernant le cancer pancréatique est inférieure à 5 %, la pathologie de la majorité des patients s'aggravant dès la première année.

Chaque année, un cancer est diagnostiqué chez plus de 10 millions d'individus<sup>1</sup> et le nombre de nouveaux cas par an d'ici à 2020 est estimé à près de 15 millions. Le cancer est responsable de 6 millions de décès par an, soit 12 % des décès dans le monde.

Le marché global des traitements du cancer représentait 35 milliards de dollars en 2006<sup>2</sup>, en augmentation de 21 %, avec 13 milliards consacrés aux thérapies ciblées. La croissance de ce marché est estimée à 70 milliards en 2010. La croissance de ce marché est due principalement à l'augmentation des ventes de produits innovants ayant un potentiel de 200 à 300 millions d'euros chacun.

<sup>1</sup> Data monitor 2007 – Source OMS.

<sup>2</sup> Business Insight 2007.





<b>CHAPITRE 1.</b>	<b>BIOALLIANCE PHARMA EN BREF</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE 2.</b>	<b>BIOALLIANCE PHARMA : ACTIVITÉ ET STRATÉGIE</b>	<b>16</b>
<b>CHAPITRE 3.</b>	<b>RAPPORT DE GESTION ET SITUATION FINANCIÈRE</b>	<b>42</b>
<b>3.1.</b>	<b>Rapport de gestion</b>	<b>42</b>
3.1.1.	Situation et évolution de l'activité de la Société et du Groupe au cours de l'exercice	42
3.1.2.	Présentation des comptes sociaux et affectation du résultat de BioAlliance Pharma	45
3.1.3.	Présentation des comptes du Groupe	46
3.1.4.	Situation financière et principaux risques auxquels la Société et le Groupe sont confrontés	47
3.1.5.	Évolution prévisible et perspectives d'avenir	47
3.1.6.	Évolution du titre et autres informations concernant le capital	48
3.1.7.	Options d'achat ou de souscription d'actions réservées au personnel salarié et aux dirigeants	52
3.1.8.	Exposé et explication des éléments pouvant avoir une incidence en cas d'offre publique	53
3.1.9.	Mandats sociaux et rémunération des membres du Directoire et du Conseil de surveillance	54
3.1.10.	Informations sur les conséquences sociales et environnementales	58
<b>3.2.</b>	<b>Trésorerie et financement</b>	<b>63</b>
3.2.1.	Profil financier du Groupe	63
3.2.2.	Financements	64
<b>CHAPITRE 4.</b>	<b>ÉTATS FINANCIERS</b>	<b>68</b>
<b>CHAPITRE 5.</b>	<b>INFORMATIONS JURIDIQUES SUR LA SOCIÉTÉ</b>	<b>120</b>

# ●○○ Chapitre 3

## Rapport de gestion et situation financière

### 3.1 RAPPORT DE GESTION

Le présent rapport est mis à la disposition des actionnaires. Il a notamment pour objet de présenter l'évolution de la situation financière de BioAlliance Pharma (dénommée ci-après la « Société ») et celle du Groupe (dénommé ci-après le « Groupe »), conformément aux articles L. 225-100, L. 233-26 et L. 232-1 du Code de commerce, aux fins de permettre aux actionnaires réunis en Assemblée générale Ordinaire Annuelle et Extraordinaire de statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007.

Les comptes sociaux de l'exercice clos le 31 décembre 2007 ont été établis suivant les mêmes modes de présentation et les mêmes méthodes d'évaluation que l'exercice précédent. Par ailleurs, le Groupe présente des comptes consolidés établis suivant les normes IFRS depuis les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2006.

#### 3.1.1 SITUATION ET ÉVOLUTION DE L'ACTIVITÉ DE LA SOCIÉTÉ ET DU GROUPE AU COURS DE L'EXERCICE

##### 3.1.1.1 PÉRIMÈTRE DU GROUPE

Le Groupe comprend la Société BioAlliancePharma SA et ses deux filiales Laboratoires BioAlliance Pharma SAS et SpeBio BV.

Laboratoires BioAlliance Pharma est une Société par actions simplifiée constituée le 20 mars 2006 et détenue à 100 %. Créée pour devenir la filiale d'exploitation de BioAlliance Pharma en France, Laboratoires BioAlliance Pharma a pour objet la promotion et la commercialisation sur le territoire français des médicaments de BioAlliance Pharma. Elle a reçu le 5 septembre 2006 le statut d'établissement pharmaceutique exploitant délivré par l'AFSSAPS. Le pharmacien responsable a procédé à sa déclaration effective d'ouverture le 5 janvier 2007.

SpeBio BV est une société de droit hollandais établie à Amsterdam (Pays-Bas). Détenue à 50 % conjointement avec la société Spepharm BV, la joint-venture a été constituée le 31 mai 2007. Cette filiale a pour objet la promotion et la commercialisation du Loramyc® dans les pays de l'Union européenne, excepté la France où BioAlliance Pharma a déjà établi sa propre force de vente, ainsi que dans deux pays hors Union européenne : la Suisse et la Norvège.

##### 3.1.1.2 FAITS SIGNIFICATIFS

###### *Une année clé et exemplaire*

Malgré les turbulences sur les marchés qui ont entraîné une baisse générale des cours de Bourse en janvier 2008, nous souhaitons rassurer nos actionnaires sur les succès de BioAlliance et sur les solides fondamentaux de la Société qui permettent d'assurer et d'accélérer notre croissance.

L'année 2007 restera une **année clé** : BioAlliance est la première société d'innovation française à avoir mis sur le marché pharmaceutique un produit qu'elle a développé elle-même, de l'idée jusqu'au marché. C'est une réussite majeure.

L'année 2007 a également été une **année exemplaire** du point de vue de la tenue de nos engagements. En effet, la Société a réalisé l'ensemble des objectifs opérationnels qu'elle avait prévus et annoncés devant cette même assemblée l'année dernière :

- lancement du premier médicament, le Loramyc®, sur le marché français à l'hôpital ;
- accords de partenariat industriels en Europe et aux États-Unis, mettant en œuvre notre stratégie commerciale. Ces accords représentent 75 millions d'euros assortis de redevances significatives sur le chiffre d'affaires. 19 millions d'euros ont déjà été perçus au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007 ;
- expansion internationale du développement clinique pour nos trois produits en phase de développement avancé (Phase III) :
  - miconazole Lauriad® (Loramyc®) : finalisation en novembre 2007 du recrutement de l'essai pivot pour l'enregistrement aux États-Unis,
  - aciclovir Lauriad® : accord de la FDA et ouverture de nouveaux centres aux États-Unis en novembre 2007,
  - doxorubicine Transdrug® : internationalisation de l'essai en cours.
- sélection d'un candidat, l'AMEP™, parmi les trois programmes de recherche sur les Nouvelles Entités. L'AMEP™, dont les résultats dans le mélanome ont été publiés, est entré en phase active d'études réglementaires ;

- finalisation de la procédure de reconnaissance mutuelle en Europe pour le Loramyc®, au mois de décembre 2007, entraînant l'obtention des premières AMM début 2008 (Angleterre et Danemark en janvier 2008).

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007, la Société a, par ailleurs, augmenté ses fonds propres par voie de placement privé à hauteur de 40 millions d'euros. Cette opération lui permet d'accélérer sa stratégie de croissance, par un développement de son propre portefeuille de produits et, en parallèle, par des acquisitions de produits complémentaires, afin d'accroître sa présence sur le marché européen.

#### **Obtention du prix pour le Loramyc® en France et lancement sur le marché français**

Suite à l'obtention, en octobre 2006, de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de son produit Loramyc®, la Société a signé, début juin 2007, avec le Comité économique des produits de santé (CEPS) la convention de prix fixant à 71,63 euros le prix public du traitement Loramyc® sur le marché français. Cet accord de prix reconnaît la valeur de l'innovation apportée par Loramyc®, premier comprimé antifongique gingival mucoadhésif, spécialement conçu pour une indication : la candidose oropharyngée des patients immunodéprimés (cancer HIV). Ce prix s'inscrit dans la continuité de l'avis favorable émis par la Haute autorité de santé sur le remboursement de Loramyc® au taux de 65 %. Le prix du Loramyc® a été publié au *Journal officiel* en juillet 2007 et le produit a été inscrit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités (hôpitaux et divers services publics).

La filiale Laboratoires BioAlliance Pharma a réalisé en 2007 un ciblage des spécialistes hospitaliers concernés par cette pathologie oropharyngée du patient immunodéprimé (cancérologues, radiothérapeutes, ORL, infectiologues), afin d'identifier les prescripteurs potentiels. En septembre 2007, l'équipe marketing de la Société et l'équipe commerciale d'attachés scientifiques de la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma ont pu procéder au lancement du Loramyc® sur le marché français à l'hôpital. Cette première étape consiste à rechercher un référencement du produit dans les principaux établissements concernés et à recueillir les premières expériences cliniques concernant le Loramyc®.

Au cours du quatrième trimestre 2007, les premières tendances ont indiqué un accueil très favorable de Loramyc® par les spécialistes prescripteurs. À fin décembre 2007, près de 3 000 patients avaient déjà bénéficié du traitement. La mise en place du produit, effectuée en septembre auprès des grossistes pharmaceutiques, a permis aux pharmaciens d'hôpitaux et aux pharmaciens d'officines de s'approvisionner au cours du quatrième trimestre 2007. Après cette première période d'amorçage, Laboratoires BioAlliance Pharma poursuivra en 2008 ses investissements de marketing-vente afin d'amplifier la dynamique du lancement du Loramyc® en France.

#### **Déploiement commercial en Europe : mise en place de la joint-venture SpeBio et finalisation de la procédure communautaire de reconnaissance mutuelle pour Loramyc®**

BioAlliance Pharma a signé, le 7 mars 2007, un accord de joint-venture à 50/50 avec Spepharm, une *specialty pharma* dédiée à la promotion de produits innovants à travers l'Europe, notamment dans le domaine de l'oncologie. La filiale commune SpeBio, mise en place le 31 mai 2007, a pour objectif la commercialisation de Loramyc® dans les pays de l'Union européenne (hors France) ainsi que dans deux pays hors Union européenne : la Suisse et la Norvège.

Selon les termes de l'accord de joint-venture, BioAlliance Pharma recevra jusqu'à 29,5 millions d'euros de la part de Spepharm :

- d'une part au moyen d'une souscription au capital de 5 millions d'euros en actions nouvelles émises par BioAlliance Pharma. Cet apport en numéraire a été reçu par la Société sur le premier semestre ;
- d'autre part une somme de 24,5 millions d'euros sous forme de revenus de licence, dans le cadre d'un contrat établi entre BioAlliance Pharma et la filiale commune. Un paiement de 3 millions d'euros a été reçu à la signature de l'accord avec Spepharm.

BioAlliance Pharma est responsable de l'enregistrement du Loramyc® dans les pays européens. La Société a mené à terme en décembre 2007 la procédure communautaire de reconnaissance mutuelle dans douze pays de l'Union européenne : Angleterre, Allemagne, Italie, Espagne, Irlande, Pays-Bas, Belgique, Luxembourg, Danemark, Finlande, Norvège et Suède. Au terme de cette procédure, ce sont les autorités locales qui délivrent les AMM nationales. Celles-ci sont attendues courant 2008. Les premières AMM en Angleterre et au Danemark ont été reçues en janvier 2008.

La filiale SpeBio a eu une activité et des dépenses limitées sur l'année 2007. En vue de la préparation des premiers lancements européens et de la mise en place des directions nationales dans les principaux pays d'Europe, l'organisation des équipes commerciales sera réalisée en 2008, en étroite collaboration avec Spepharm.

#### **Déploiement commercial aux États-Unis : signature d'un accord de licence exclusif avec PAR Pharmaceutical**

Le 3 juillet 2007, BioAlliance Pharma a signé un accord de licence exclusif avec PAR Pharmaceutical. Cette société américaine, centrée sur le développement, la fabrication et la commercialisation de médicaments génériques, dispose d'une branche spécialisée en *specialty pharma*, appelée Strativa. Cette dernière est dotée d'une force commerciale concentrée auprès des cancérologues et des infectiologues américains. Strativa sera en charge de la commercialisation de Loramyc® aux États-Unis.

En contrepartie de cette licence, BioAlliance recevra jusqu'à 65 millions de dollars, soit environ 50 millions d'euros :

- › d'une part, sous la forme d'un paiement initial de 15 millions de dollars (11 millions d'euros) reçu en 2007 ;
- › d'autre part, sous la forme de paiements additionnels liés à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis (à hauteur de 20 millions de dollars) et à des performances de ventes (jusqu'à 30 millions de dollars).

BioAlliance recevra par ailleurs des redevances significatives sur le chiffre d'affaires.

### **Levée de fonds de 40 millions d'euros**

Faisant usage de l'autorisation votée par assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 24 avril 2007, BioAlliance Pharma a finalisé le 26 juillet 2007 une levée de fonds par voie de placement privé. Le produit brut de l'émission s'est élevé à 40 millions d'euros.

L'augmentation de capital a été réservée à 32 investisseurs qualifiés (sociétés ou fonds gestionnaires d'épargne collective). 3 131 020 actions nouvelles ont été placées au prix de 12,79 euros, représentant 25,2 % du capital et des droits de vote de BioAlliance Pharma (post opération).

L'objectif de cette opération était de renforcer la position de trésorerie de la Société et de lui permettre d'accélérer sa croissance, notamment, de construire un portefeuille mature par l'acquisition ciblée de produits complémentaires du Loramyc®, destinés au milieu hospitalier (cancer et VIH). L'objectif était également d'accélérer le passage en clinique des programmes de nouvelles entités prometteuses et d'activer le développement de plusieurs applications thérapeutiques, en capitalisant sur la technologie adhésive Lauriad®, déjà validée avec le Loramyc®.

### **Recherche de produits synergiques compatibles avec le portefeuille de la Société**

Cette recherche de produits synergiques compatibles avec le Loramyc® s'est traduite le 5 décembre 2007 par la signature d'un accord de licence exclusive, avec la société Immtech Pharmaceuticals Inc., pour l'acquisition du droit à la commercialisation en Europe d'une nouvelle entité chimique, destinée à une infection fongique pulmonaire opportuniste apparaissant chez les patients immunodéprimés (la pneumocystose pulmonaire ou PCP, une maladie orpheline). Aux termes de l'accord signé, Immtech restait responsable du développement de ce produit, la Société prenant en charge sa commercialisation en Europe après enregistrement et obtention du prix de remboursement.

Cette nouvelle entité avait donné des résultats prometteurs en Phase II et faisait l'objet d'un essai pivot de Phase III aux États-Unis, sous la responsabilité de la société Immtech. Les *due diligence* menées par BioAlliance sur près de 500 cas n'avaient pas montré d'intolérances majeures.

Fin décembre 2007, des intolérances biologiques hépatiques sont apparues de façon fréquente et inattendue dans un nouvel essai de tolérance, mis en place par la société Immtech en Afrique du Sud début décembre. Au vu de ces nouveaux éléments, le développement de la pafuramidine a été suspendu par la FDA fin décembre.

En février 2008, le suivi des volontaires a fait apparaître de nouvelles intolérances rénales dans ce même essai. Ces risques supplémentaires, dont la causalité n'est pas parfaitement établie, ont conduit Immtech à prendre la décision d'arrêter le développement du produit.

L'exposition financière de BioAlliance Pharma est limitée aux 2 millions d'euros (3 millions de dollars) investis pour l'acquisition des droits européens de cette nouvelle entité en Phase III.

La Société entend poursuivre sa politique d'acquisitions en recherchant pour l'Europe des produits complémentaires à ceux de son portefeuille : à titre d'exemple, dans le traitement des complications de la chimiothérapie, le traitement de cancers rares ou de maladies orphelines suivies par des praticiens cancérologues ou infectiologues.

### **Poursuite des développements cliniques**

Au cours de l'année 2007, plusieurs avancées importantes ont été enregistrées dans les programmes de développement clinique de la Société :

#### **Loramyc®**

BioAlliance Pharma a finalisé, en novembre 2007, le recrutement de son essai clinique pivot de Phase III mené en vue de l'enregistrement aux États-Unis du Loramyc®, dans le traitement de la candidose oropharyngée du patient immunodéprimé (HIV).

En effet, la Société a terminé plus tôt que prévu le recrutement des patients : BioAlliance a atteint l'objectif visé de 540 patients recrutés au sein de 40 centres cliniques spécialisés aux États-Unis, au Canada et en Afrique du Sud. Les résultats sont attendus au premier semestre 2008.

#### **Doxorubicine Transdrug®**

L'essai clinique de Phase II-III concernant doxorubicine Transdrug® dans le cancer primitif du foie, commencé fin décembre 2006, s'est également poursuivi avec l'ouverture de centres supplémentaires en Europe, au cours de l'année 2007. La Société a mis en place deux comités indépendants pour examiner la tolérance et l'efficacité du produit.

La doxorubicine est le premier produit en développement de la Société utilisant la technologie nanoparticulaire Transdrug® de ciblage intracellulaire. Cette technologie est particulièrement intéressante dans les cancers résistants. La doxorubicine est un agent de chimiothérapie puissant indiqué pour de nombreux cancers. La Société avait reçu en décembre 2006 l'accord de l'AFSSAPS pour cet essai, dans le cadre d'un statut de médicament orphelin obtenu pour cette indication.

Cet essai pivot, se poursuivra en 2008 dans l'objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de doxorubicine Transdrug® lors de cures répétées, par comparaison avec la pratique clinique standard existante *standard of care* (groupe contrôle).

### Aciclovir Lauriad®

La Société a débuté, au cours du 1<sup>er</sup> trimestre 2007, l'essai clinique de Phase III concernant aciclovir Lauriad® dans l'herpès labial récidivant. Cet essai prévoit le recrutement de 640 patients atteints d'herpès labial récurrent. La cicatrisation des lésions est évaluée après la prise d'un seul comprimé d'aciclovir Lauriad® comparé au placebo.

BioAlliance Pharma a annoncé en mars 2007 avoir obtenu l'autorisation de commencer cet essai de la part des agences réglementaires en Australie, en France et en République tchèque. Puis la Société a pu étendre l'essai en Pologne, en Angleterre et en Allemagne. Enfin, en novembre 2007, la Société a étendu cet essai aux États-Unis, avec l'ouverture de dix nouveaux centres venant s'ajouter aux quarante centres déjà ouverts en Australie et en Europe. Les résultats sont attendus à un horizon de 24 mois.

L'intérêt d'aciclovir Lauriad® réside dans la possibilité d'atteindre rapidement de très hautes concentrations de principe actif au site de l'infection et de les maintenir durablement. La technologie utilisée (comprimé buccal mucoadhésif) est la même que celle qui a fait ses preuves pour le Loramyc® et dont la tolérance a donc déjà été explorée. Cet essai pivot permettra de vérifier si ce concept de haute concentration précoce permet de traiter efficacement la maladie herpétique avec l'application d'un seul comprimé.

BioAlliance Pharma prévoit un dépôt du dossier d'enregistrement en 2009 en Europe. Pour ce qui concerne les États-Unis, la Société prévoit un essai de pharmacologie supplémentaire conduit pendant la même période que l'essai de Phase III et envisage le dépôt de la demande d'enregistrement en 2009-2010, sous réserve d'exigences réglementaire supplémentaires de la part de la FDA.

### Nouveaux médicaments – Nouvelles Entités (NE)

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007, la Société a poursuivi son programme en matière de Nouvelles Entités, en se concentrant sur trois projets ayant pour cible la lutte contre l'infection par VIH et le cancer. Ces projets sont développés sur la base de contrats de recherche et de licences passés avec des organismes de recherche français. Les produits liés à ces projets sont au stade de développement préclinique.

BioAlliance Pharma a en particulier présenté en octobre 2007, au 15<sup>e</sup> congrès de l'ESGCT – *European Society of Gene and Cell Therapy*, à Rotterdam (Hollande), des résultats prometteurs pour l'AMEP™ dans le traitement du mélanome invasif. Sur la base de ces résultats, la Société a décidé de sélectionner ce produit pour le faire entrer dans une phase active d'études réglementaires, préalable à son passage en Phase I.

Le portefeuille de la Société compte aujourd'hui 8 programmes, dont 3 produits en Phase III pivot.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007, le montant des dépenses de Recherche et Développement s'est élevé à 11 864 801 euros, dont 7 154 297 euros pour les études cliniques.

### 3.1.2 PRÉSENTATION DES COMPTES SOCIAUX ET AFFECTATION DU RÉSULTAT DE BIOALLIANCE PHARMA

Les comptes annuels de la Société BioAlliance Pharma que nous soumettons à votre approbation ont été établis en normes françaises, conformément aux règles de présentation et aux méthodes d'évaluation prévues par la réglementation en vigueur.

#### 3.1.2.1 EXAMEN DES COMPTES ET RÉSULTATS

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007, la Société a réalisé un chiffre d'affaires d'un montant de 1 153 066 euros contre 826 676 euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2006. Cette augmentation est principalement due aux ventes de Loramyc® ainsi qu'à des prestations de services facturées à la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma.

Les autres produits totalisent 3 120 731 euros contre 1 047 euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2006. Cette forte évolution provient de la comptabilisation d'une quote-part des paiements reçus à la signature des accords de partenariat :

- le montant à la signature de l'accord SpeBio, soit 3 millions d'euros a été étalé sur 10 ans à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2007. Au 31 décembre 2007, un montant de 300 milliers d'euros est comptabilisé en autres produits, le solde soit 2 700 milliers d'euros étant différé et inscrit en produits constatés d'avance.
- le montant à la signature de l'accord PAR Pharmaceutical, soit 11 039 milliers d'euros (équivalent de 15 millions de dollars US), a été étalé sur 2 ans à compter du 1<sup>er</sup> juillet 2007. Au 31 décembre 2007, un montant de 2 760 milliers d'euros est comptabilisé en autres produits, le solde soit 8 279 milliers d'euros étant différé et inscrit en produits constatés d'avance.

Les charges d'exploitation de l'exercice écoulé ont atteint la somme de 21 963 733 euros contre 12 771 824 euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2006. Le montant comptabilisé en 2007 s'explique principalement par les éléments suivants :

- les dépenses de recherche et de développement (hors salaires) pour un montant total de 9 449 milliers d'euros, reflétant notamment les programmes de développement précliniques et cliniques exposés précédemment ;
- les frais de personnel pour un montant de 4 768 milliers d'euros ;
- le droit d'entrée payé à la société Immtech Pharmaceuticals pour l'acquisition des droits sur la pafuramidine pour un montant de 2 047 milliers d'euros ;

- › le solde, soit un montant total de 5 700 milliers d'euros, inclut notamment des honoraires divers ainsi que des « success fees » payés dans le cadre de la négociation des accords de partenariat, des frais marketing non spécifiquement liés au Loramyc®, ainsi que divers frais généraux et administratifs.

Le résultat d'exploitation est une perte et ressort pour l'exercice à (17 362 306) euros contre (11 676 174) euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2006.

Le total des produits financiers est de 672 341 euros contre 453 262 euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2006 et est essentiellement constitué des plus-values de cession des valeurs mobilières de placement dans lesquelles est investie la trésorerie de la Société. Le total des charges financières étant de 22 327 euros contre 21 319 euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2006, le résultat financier fait apparaître un bénéfice de 650 015 euros, représentatif de la rémunération des excédents de trésorerie de la Société, contre 431 943 euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2006.

Le résultat courant avant impôts est déficitaire à hauteur de (16 712 292) euros contre (11 244 230) euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2006.

Compte tenu du montant des produits exceptionnels de 172 316 euros et des charges exceptionnelles pour un montant de 266 697 euros, le résultat exceptionnel fait ressortir une perte de (94 381) euros contre une perte de (138 199) euros au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2006.

Après enregistrement d'un crédit d'impôt de 1 085 083 euros (crédit d'impôt-recherche), le résultat de l'exercice se solde ainsi par une perte de (15 721 589) euros contre une perte de (11 022 461) euros au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2006.

### 3.1.2.2 AFFECTATION DU RÉSULTAT

Nous vous proposons d'affecter la perte de l'exercice qui s'élève à (15 721 589) euros, en totalité au compte « Report à nouveau » débiteur, qui sera ainsi porté de 36 000 163 euros à 51 721 752 euros.

Conformément aux dispositions de l'article 243 bis du Code général des impôts, nous vous rappelons qu'aucun dividende n'a été distribué au titre des trois exercices précédents.

### Dépenses non déductibles fiscalement

Conformément aux dispositions des articles 223 quater du Code général des impôts, nous vous précisons que durant l'exercice écoulé, aucune dépense non déductible du résultat fiscal n'a été exposée.

### Frais généraux visés aux articles 39-5 et 223 quinquies du Code général des impôts ne figurant pas sur le relevé spécial

Néant.

### Tableau des résultats financiers

Au présent rapport est joint en annexe, en exécution de l'article R. 225-102 al 2 du Code du commerce, un tableau faisant apparaître les résultats de la Société au cours des cinq derniers exercices.

### Prise de participations et prise de contrôle à la clôture de l'exercice

Conformément aux dispositions de l'article L. 233-6 du Code de commerce, nous vous indiquons qu'au cours de l'exercice écoulé, la Société n'a pris aucune participation dans une société ayant son siège social en France.

À la clôture de l'exercice, la Société détient à 100 % sa filiale française Laboratoires BioAlliance Pharma SAS et à 50 % sa filiale néerlandaise SpeBio BV.

### 3.1.3 PRÉSENTATION DES COMPTES DU GROUPE

Le périmètre de consolidation du Groupe comporte, outre la société mère BioAlliance Pharma, les deux filiales suivantes :

- › Laboratoires BioAlliance Pharma, consolidée en intégration globale ;
- › SpeBio, consolidée à 50 % en intégration proportionnelle.

Les comptes des deux filiales ont un impact marginal au niveau des comptes du Groupe. En effet, l'activité de SpeBio a été limitée et cette société a surtout enregistré diverses charges administratives liées à la mise en place de son organisation, en vue des lancements européens prévus en 2008. De son côté, la filiale Laboratoires a comptabilisé les coûts promotionnels liés au lancement et à la commercialisation du Loramyc, contribuant ainsi à diminuer le résultat d'ensemble d'un montant de 2 606 milliers d'euros.

Les principaux impacts liés au retraitement des comptes du Groupe en normes IFRS sont les suivants :

- › une charge de 1 795 milliers d'euros liée à la prise en compte des bons et options de souscription d'actions émis ;
- › les plus-values latentes sur les placements de la Société pour un montant de 776 milliers d'euros.

Les comptes consolidés de notre Groupe font apparaître un chiffre d'affaires de 3 529 333 euros contre 459 834 euros en 2006, et un résultat de (18 248 873) euros contre une perte de (13 165 345) euros pour l'exercice précédent [L. 233-16, D. 148].

Nous soumettons ces comptes à votre approbation [art. L. 225-100 Code de commerce].

### 3.1.4 SITUATION FINANCIÈRE ET PRINCIPAUX RISQUES AUXQUELS LA SOCIÉTÉ ET LE GROUPE SONT CONFRONTÉS

#### 3.1.4.1 SITUATION FINANCIÈRE AU REGARD DU VOLUME ET DE LA COMPLEXITÉ DES AFFAIRES

Suite à la levée de fonds effectuée en juillet 2007 à hauteur de 40 millions d'euros, le Groupe dispose d'une trésorerie qui s'établit à 56 millions d'euros à la clôture de l'exercice et n'a contracté aucune dette financière.

#### 3.1.4.2 PRINCIPAUX RISQUES ET INCERTITUDES AUXQUELS LA SOCIÉTÉ EST CONFRONTÉE

La description des principaux risques et incertitudes auxquels la Société et le Groupe pourraient être confrontés est détaillée au chapitre 5 du document de référence 2007. Pour mémoire, les principaux risques sont listés ci-après :

##### **Risques relatifs à l'activité de la Société**

Les risques opérationnels de la Société peuvent être résumés aux risques portant sur le développement, l'obtention des enregistrements, la commercialisation et la vie des produits en tant que médicaments, en particulier sur les aspects du ratio « Bénéfices – risques pour les patients », apprécié par les agences d'enregistrement. Le risque d'un échec dans le développement des produits non enregistrés existe au stade des essais précliniques, des essais cliniques, ainsi que dans la réponse des autorités réglementaires aux dossiers déposés. En particulier les risques liés aux effets secondaires des produits en développement sont réels, qu'il s'agisse des produits du portefeuille issus des technologies Transdrug®, des Nouvelles Entités, ou des produits licenciés tels la pafuramidine.

La dépendance vis-à-vis d'un seul produit générateur de revenus à court terme (Loramyc®) représente également un risque en cas de défaillance de ce dernier.

##### **Risques liés à la structure et à la stratégie de la Société**

Concernant la structure et la stratégie de la Société, les risques les plus importants sont liés aux ressources et à la taille de la Société qui doit attirer et fidéliser le personnel clé, externaliser et sous-traiter ses productions et réussir un lancement de produit avec ses partenaires. De plus, il existe un risque concurrentiel pour tous les produits développés par la Société.

##### **Risques financiers**

Les risques financiers sont essentiellement des risques liés à la trésorerie de la Société tant que celle-ci ne génère pas de chiffre d'affaires suffisant pour assurer son développement. À la clôture de l'exercice, la Société dispose d'un niveau de trésorerie suffisant pour assurer son développement à court et moyen terme. Toutefois, elle ne peut garantir qu'elle n'aura pas besoin de lever des fonds dans les années qui viennent, en raison de facteurs tels que l'incapacité à établir des accords de licence sur les produits

de son portefeuille dans les délais prévus, un retard ou un succès insuffisant dans la commercialisation de ses produits, des opportunités imprévues en termes de développement ou d'acquisition, des coûts plus élevés dans les développements en cours ou pour se défendre en matière de propriété intellectuelle.

##### **Risques juridiques**

Les risques juridiques sont essentiellement liés à la propriété intellectuelle, aux accords et licences et aux contrefaçons dès que les produits seront sur le marché. Par ailleurs, la Société est soumise aux exigences réglementaires en matière d'enregistrement et d'obtention du prix des médicaments et elle ne peut garantir que les exigences réglementaires ne viendront pas modifier les délais ou les modalités d'enregistrement, qu'il n'y aura pas de modification du prix de ses médicaments, notamment en raison de changement dans les politiques de remboursement. Par ailleurs, la Société bénéficiant du crédit d'impôt recherche, elle ne peut garantir que les services fiscaux ne remettent pas en cause certains calculs ou l'éligibilité de certains travaux pour les années où ces crédits n'ont pas été remboursés.

##### **Assurance et couverture des risques**

La Société estime disposer d'une couverture d'assurance adaptée à ses activités au plan mondial, et notamment de la couverture requise par la loi pour les essais cliniques, en France et dans le reste du monde. La Société n'envisage pas de difficultés particulières pour conserver des niveaux d'assurance adéquats à l'avenir, dans la limite des disponibilités et des conditions du marché.

### 3.1.5 ÉVOLUTION PRÉVISIBLE ET PERSPECTIVES D'AVENIR

Le Groupe BioAlliance Pharma amorce en 2008 une seconde phase de croissance visant à consolider les ventes de Loramyc®, à développer ses partenariats lui permettant d'acquérir des produits complémentaires et de licencier dans d'autres territoires certains de ses projets et visant également à poursuivre ses développements et à structurer son organisation.

Sur 2008 les objectifs du Groupe sont les suivants :

1. Loramyc® en France : après la première période d'amorçage de la commercialisation du produit fin 2007, le Groupe poursuivra en 2008 ses investissements de marketing-vente afin d'amplifier la dynamique de ce lancement hospitalier ;
2. Loramyc® en Europe : la Société prévoit de commencer la commercialisation du produit via sa filiale à 50 % (joint-venture SpeBio) sur le territoire des pays européens qui auront émis leur AMM nationale. Ces lancements sont dépendants des négociations de prix avec les autorités locales et de leur date de fixation ; au moins un premier lancement est prévu en 2008 ;
3. Loramyc® aux États-Unis : la Société prévoit un dépôt du dossier d'enregistrement auprès de la FDA au deuxième

semestre 2008. L'obtention de l'AMM est attendue pour le 2<sup>e</sup> semestre 2009 sous réserve d'exigences supplémentaires, ce qui permettrait le lancement du Loramyc® par PAR Pharmaceutical fin 2009 ;

4. La Société entend poursuivre ses programmes d'essais cliniques de Phase III concernant aciclovir Lauriad® et doxorubicine Transdrug®. Elle va accélérer ses programmes de développement précliniques et préparer l'entrée en Phase I de l'AMEP™ (BA-015 – traitement du mélanome invasif) ;
5. La Société prévoit de relancer la procédure communautaire de reconnaissance mutuelle pour le Loramyc® dans une deuxième vague de douze pays européens. Le rapport d'évaluation de l'agence française sera présenté aux autres pays fin 2008 ;
6. La Société prévoit l'acquisition de produits complémentaires pour enrichir son portefeuille de produits en Europe, sur le marché de l'oncologie, de l'infectiologie, de l'immuno-dépression, et ce à l'horizon de 4 à 5 ans.

La Société estime que, compte tenu de ses activités actuelles, elle n'a pas de commentaires particuliers à formuler sur des tendances qui seraient susceptibles d'affecter sa production, ses ventes, ses stocks, ses coûts et ses prix de vente depuis la date du dernier exercice clos le 31 décembre 2007, jusqu'à la date d'enregistrement du document de référence 2007.

### **Principaux investissements pour l'avenir, politique de financement à venir**

Les principaux investissements de la Société concerneront les dépenses de Recherche et de Développement. Eu égard au niveau de trésorerie disponible fin 2007 et en tenant compte des paiements d'avance dans le cadre des accords de partenariat, la Société autofinancera son développement et n'aura pas *a priori* besoin de recourir à des sources de financement externes.

### **Événements importants survenus depuis la clôture de l'exercice**

BioAlliance Pharma a obtenu au cours du premier trimestre 2008 les premières AMM nationales pour Loramyc®, en provenance des pays européens concernés par la procédure communautaire de reconnaissance mutuelle qui s'est conclue en décembre 2007. Conformément au contrat conclu avec Spepharm, l'AMM de l'Angleterre a donné lieu à la facturation d'un paiement d'étape à hauteur de 2,5 millions d'euros. Les négociations de prix et de remboursement en vue de la commercialisation du Loramyc® ont commencé en Angleterre.

### **3.1.6 ÉVOLUTION DU TITRE ET AUTRES INFORMATIONS CONCERNANT LE CAPITAL**

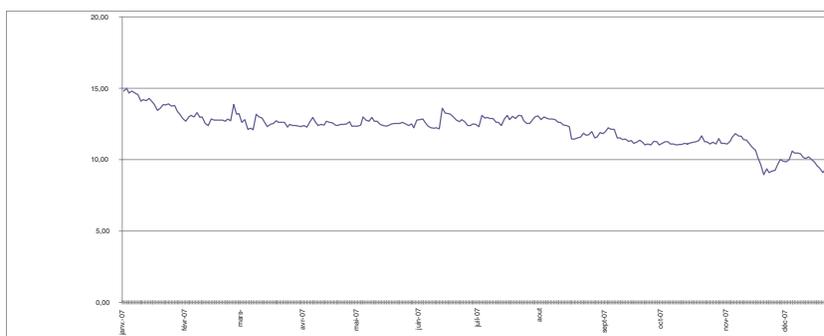
Les actions de la Société ont été introduites sur le marché Eurolist d'Euronext Paris (compartiment C) le 7 décembre 2005. Le cours d'introduction a été fixé à 13,30 euros par action. Auparavant, elles ne faisaient l'objet d'aucune cotation sur une place financière française ou étrangère.

Le cours de Bourse a atteint son niveau le plus bas à 8,36 euros le 22 novembre 2007, pour clôturer à 9,70 euros le 31 décembre 2007. Le cours le plus haut a été atteint à 15,10 euros le 2 janvier 2007.

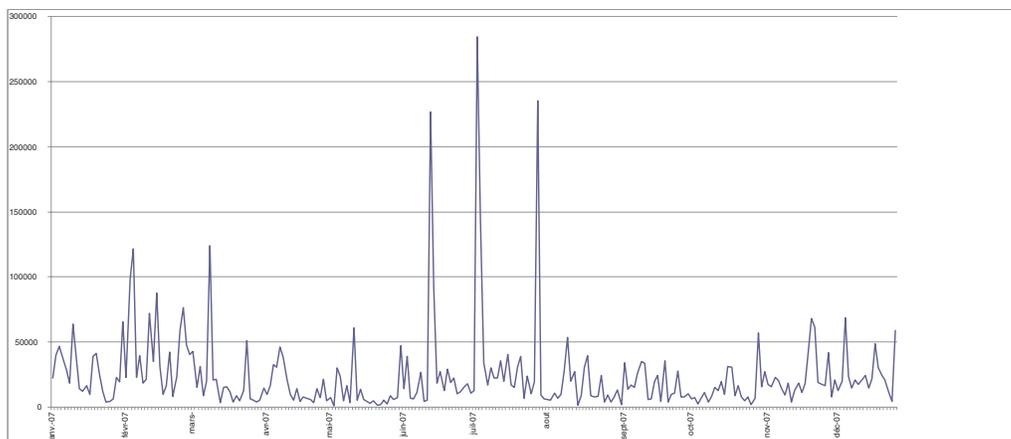
#### **3.1.6.1 ÉVOLUTION DES COURS ET VOLUMES DE TRANSACTION**

Les tableaux ci-dessous retracent l'évolution des cours et le volume des transactions de l'action sur la période comprise entre le 2 janvier 2007 et le 31 décembre 2007 (cours Euronext Paris).

**Cours de l'action 2007 (en euros)**



## Volume des transactions 2007 (nombre d'actions échangées)



### 3.1.6.2 OPÉRATIONS RÉALISÉES SUR LE CAPITAL SOCIAL AU COURS DE L'ANNÉE 2007 ET CAPITAL SOCIAL AU 31 DÉCEMBRE 2007

Le capital social au 31 décembre 2006 était de 2 169 085,75 euros. Le Directoire a procédé à diverses augmentations de capital au cours de l'année 2007, qui découlent, d'une part, d'opérations spécifiques autorisées par l'assemblée générale extraordinaire du 24 avril 2007 et, d'autre part, de l'exercice de bons de souscription d'actions.

La première opération spécifique résultait de la décision prise par l'assemblée extraordinaire du 24 avril 2007, dans ses résolutions 17 et 18, d'augmenter le capital de 97 732,75 euros par l'émission au pair de 390 931 actions de 0,25 euro chacune et de réserver la souscription de la totalité des 390 931 actions nouvelles à la société SPEPHARM BV, cocréatrice avec BioAlliance Pharma de la joint-venture SpeBio BV, constituée pour distribuer le Loramyc® dans les pays de l'Union européenne.

La deuxième opération spécifique résultait de la décision prise par le Directoire, lors de sa réunion en date du 5 juillet 2007, de faire usage de la délégation de compétence qui lui avait été accordée par l'assemblée générale extraordinaire du 24 avril 2007 dans ses résolutions 15 et 16, et en conséquence, d'arrêter le principe d'une augmentation de capital permettant une levée de fonds par voie de placement privé.

Cette opération visait à donner la possibilité à la Société de lever des capitaux permettant une accélération de sa croissance, notamment pour (i) une acquisition de produits avancés en licence aux fins de compléter le portefeuille en Europe, (ii) une accélération de plusieurs applications thérapeutiques issues de la technologie Lauriad® (inflammation/douleurs) et enfin (iii) une accélération en clinique des programmes des nouvelles entités. Pour ce faire, la Société a réservé cette augmentation de capital à des investisseurs dits qualifiés, intervenant dans le domaine pharmaceutique et/ou biotechnologique et susceptibles d'investir, dans le cadre d'un placement privé.

Mettant en œuvre cette décision de l'assemblée, le Directoire, lors de sa réunion en date du 26 juillet 2007, a décidé de procéder à une augmentation du capital de la Société d'un montant nominal de 782 755 euros par l'émission de 3 131 020 actions de 0,25 euro de valeur nominale chacune, au prix de 12,79 euros par action. Le produit brut de l'émission s'est élevé à 40 millions d'euros. L'augmentation de capital a été réservée à 32 investisseurs qualifiés (sociétés ou fonds gestionnaires d'épargne collective).

Compte tenu de la création par ailleurs d'actions nouvelles par exercice de bons de souscription d'actions, la Société a été amenée à constater trois augmentations de capital au cours de l'année 2007.

1. Le 2 mai 2007, le Directoire a constaté la réalisation définitive à la date du 30 avril 2007 d'une augmentation de capital de 137 800 75 euros résultant :

- d'une part de l'émission de 390 931 actions de 0,25 euro chacune, correspondant à l'augmentation de capital de 97 732,75 euros réservée à Spepharm décidée par l'assemblée générale extraordinaire du 24 avril 2007 ;
- et d'autre part de l'émission de 160 272 actions de 0,25 euro chacune, correspondant à une augmentation de capital de 40 068 euros par exercice de 40 068 BCE et BSA entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 30 avril 2007.

Le capital social a été porté à 2 306 886,50 euros divisé en 9 227 546 actions au 30 avril 2007.

2. Le 20 août 2007, le Directoire a constaté la réalisation définitive d'une augmentation de capital de 798 637 euros, résultant :

- d'une part de l'émission de 63 528 actions de 0,25 euro chacune, correspondant à une augmentation de capital de 15 882 euros par exercice de 15 882 BCE et BSA entre le 2 mai et le 31 juillet 2007 ;

- d'autre part de la souscription de 3 131 020 actions nouvelles de 0,25 euro chacune, correspondant à une augmentation de capital de 782 755 euros, par des investisseurs qualifiés sur décision du Directoire en date du 26 juillet 2007.

Le capital social a été porté à 3 105 523,50 euros divisé en 12 422 094 actions au 20 août 2007.

3. Le Directoire du 4 janvier 2008 a constaté, au 31 décembre 2007, une augmentation de capital de 9 950 euros, correspondant à l'émission de 39 800 actions de 0,25 euro chacune, résultant de l'exercice de 9 950 BCE et BSA entre le 1<sup>er</sup> août et le 31 décembre 2007.

Le capital social a ainsi été porté à 3 115 473,50 euros divisé en 12 461 894 actions au 31 décembre 2007.

Au 31 décembre 2007, le capital social s'élève donc à 3 115 473,50 euros. Il est divisé en 12 461 894 actions ordinaires d'une valeur nominale de 0,25 euro chacune, toutes de même catégorie et entièrement libérées.

### **Participation croisées et action d'autocontrôle**

Nous vous informons que notre Société n'a réalisé aucune des opérations prévues aux articles L. 233-29 et L. 233-30 du Code de commerce.

#### **3.1.6.3 ACQUISITION PAR LA SOCIÉTÉ SUR SES PROPRES ACTIONS AU COURS DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2007**

##### ***Objectifs du programme de rachat et utilisation des titres rachetés***

Nous vous rappelons que, conformément aux dispositions des articles L. 225-209 et suivants du Code de commerce, la Société a été autorisée par ses actionnaires à opérer sur ses propres actions, dans la limite de 10 % du capital social.

Cette autorisation lui a été conférée pour une durée de 18 mois pour la première fois par l'assemblée générale ordinaire et extraordinaire des actionnaires de la Société du 18 novembre 2005 aux termes de sa première résolution, puis par l'assemblée générale ordinaire et extraordinaire des actionnaires de la Société du 16 mai 2006 aux termes de sa septième résolution, et dernièrement, par l'assemblée générale ordinaire et extraordinaire des actionnaires de la Société du 24 avril 2007 aux termes de sa neuvième résolution.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007, le Directoire a successivement mis en œuvre le programme autorisé par l'assemblée du 16 mai 2006, puis, l'autorisation ayant expiré en novembre 2007, la Société a mis en œuvre à compter du 10 novembre 2007 le programme autorisé par l'assemblée du 24 avril 2007, strictement identique au précédent.

Les objectifs visés par ce programme de rachat concernent, par ordre de priorité décroissant, les situations suivantes :

- a) animation du marché secondaire ou de la liquidité de l'action de la Société par un prestataire de services d'investissement agissant de manière indépendante dans le cadre d'un contrat de liquidité conforme à une charte de déontologie reconnue par l'Autorité des marchés financiers ;
- b) mise en œuvre de tout plan d'options d'achat d'actions de la Société dans le cadre des dispositions des articles L. 225-177 et suivants du Code de commerce ;
- c) attribution gratuite d'actions à des salariés et à des mandataires sociaux ;
- d) attribution d'actions à des salariés et, le cas échéant, des mandataires sociaux au titre de la participation aux fruits de l'expansion de l'entreprise et de la mise en œuvre de tout plan d'épargne d'entreprise, dans les conditions prévues par la loi, notamment dans le cadre des articles L. 443-1 et suivants du Code du travail ;
- e) achat d'actions pour conservation et remise ultérieure à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations de croissance externe ;
- f) remise d'actions lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital ;
- g) annulation des actions ainsi rachetées dans les limites fixées par la loi et sous la condition suspensive de l'adoption de la septième résolution de la présente assemblée.

Le descriptif de ce programme de rachat d'actions, comprenant le bilan du programme ayant pris fin le 9 novembre 2007, est disponible au siège social de la Société ainsi que sur son site Internet.

Au cours de l'exercice 2007, ce programme de rachat d'actions a été utilisé exclusivement dans le cadre d'un contrat de liquidité répondant à l'objectif d'animation du marché secondaire ou de la liquidité de l'action de la Société par un prestataire de services d'investissement. Dans le cadre de la réglementation en vigueur, et notamment des dispositions du Règlement européen n° 2273/2003 du 22 décembre 2003, la Société a conclu le 2 janvier 2007 avec la société CM-CIC Securities un contrat de liquidité conforme à la charte de déontologie de l'Association française des entreprises d'investissement. La somme de 250 000 euros a été affectée au compte de liquidité. Ce contrat a été mis en œuvre à compter du 2 janvier 2007 et est encore en vigueur à la date d'enregistrement du document de référence 2007.

### Mise en œuvre du programme de rachat

Dans le cadre du programme de rachat d'actions, la Société a procédé, entre la date d'ouverture et la date de clôture du dernier exercice, aux opérations d'achat et de vente d'actions propres, comme suit :

- nombre d'actions achetées : 323 750 au cours moyen de 12,09 euros (moyenne pondérée calculée sur l'année) ;
- nombre d'actions vendues : 312 593 au cours moyen de 12,11 euros (moyenne pondérée calculée sur l'année) ;
- frais de négociation : 27 000 euros par an.

La Société détenait 11 157 actions en propre au 31 décembre 2007 d'une valeur nominale de 2 789,25 euros et d'une valeur comptable de 108 223 euros.

	Nombre d'actions achetées	Nombre d'actions vendues	Cours moyen à l'achat	Cours moyen de vente	Nombre des actions inscrites au nom de la Société	Fraction de capital
Programme de rachat pur	0	0	0	0	0	0
Contrat de liquidité						
Janvier 2007	34 231	29 070	13,89	13,87	5 161	0,058 %
Février 2007	45 050	44 235	12,90	12,93	5 976	0,068 %
Mars 2007	25 012	24 917	12,63	12,67	6 071	0,069 %
Avril 2007	23 214	22 708	12,48	12,54	6 071	0,066 %
Mai 2007	12 242	13 508	12,49	12,60	5 311	0,058 %
Juin 2007	29 792	25 256	12,81	12,98	9 847	0,107 %
Juillet 2007	19 631	27 858	12,86	12,93	5 311	0,058 %
Août 2007	26 228	22 600	12,11	11,96	5 248	0,042 %
Septembre 2007	28 083	20 328	11,38	11,45	13 003	0,105 %
Octobre 2007	24 936	19 178	11,22	11,3	18 761	0,151 %
Novembre 2007	36 248	43 825	10,02	10,10	11 184	0,090 %
Décembre 2007	19 083	19 110	9,68	9,88	11 184	0,090 %
<b>Total</b>	<b>323 750</b>	<b>312 593</b>	<b>12,09 <sup>(1)</sup></b>	<b>12,11 <sup>(1)</sup></b>		

(1) Moyenne pondérée calculée sur l'année.

Tous les achats et ventes réalisés par la Société sur ses titres depuis leur admission aux négociations sur un marché réglementé l'ont été dans le cadre du contrat de liquidité afin d'assurer la régularisation du cours de l'action.

#### 3.1.6.4 RÉPARTITION DU CAPITAL SOCIAL AU 31 DÉCEMBRE 2007 ET MODIFICATIONS INTERVENUES AU COURS DE L'EXERCICE

Au 31 décembre 2007, le capital de la Société est constitué à hauteur de 71,83 % de flottant et de 28,17 % d'actionnaires inscrits au nominatif.

Nous vous indiquons ci-après l'identité des actionnaires au nominatif dont le seuil dépasse 5 % du capital c'est-à-dire possédant plus du vingtième, du dixième, du trois vingtièmes, du cinquième, du quart, du tiers, de la moitié, des deux tiers ou des dix-neuf vingtièmes du capital social ou des droits de vote au 31 décembre 2007.

#### Capital en nombre d'actions au 31/12/07 12 461 894

Actionnaires	Actions		Droits de vote	
	Nombre d'actions	% du capital social	Nombre de droits de vote	% du capital social
Auriga Venture II	1 211 607	9,72 %	1 211 607	9,72 %
ING Belgique	801 175	6,43 %	801 175	6,43 %
<b>Total 31/12/07</b>	<b>2 012 782</b>	<b>16,15 %</b>	<b>2 012 782</b>	<b>16,15 %</b>

Les modifications intervenues au cours de l'exercice dans la répartition du capital social sont importantes. En effet, plusieurs investisseurs historiques de la Société ont cédé une partie de leurs actions pour des raisons liées à l'ancienneté des fonds concernés. Ces sorties ont été rendues possibles par l'expiration du *lock-up* mis en place lors de l'introduction en Bourse de la Société en décembre 2005.

Par ailleurs, l'augmentation de capital effectuée le 1<sup>er</sup> août 2007 ayant conduit à la création de 3 131 020 actions représentant 25 % du capital postopération, les actionnaires qui n'ont pas participé à cette opération ont vu leur pourcentage de détention du capital réduit mécaniquement.

Le tableau ci-dessous fait état des actions inscrites au nominatif dans le registre de la Société :

**Capital en nombre d'actions au  
31/12/06  
8 676 343**

Actionnaires	Actions et droits de vote au 31 décembre 2006		Actions et droits de vote au 31 décembre 2007	
	Nombre	% du capital social	Nombre	% du capital social
Auriga Venture II	1 264 107	14,57	1 211 607	9,72
ING Belgique	1 201 175	13,84	801 175	6,43
Spepharm BV	-	-	390 931	3,14
Capricorn Ventures Partners	472 796	5,45	247 319	1,98
Autres personnes au nominatif	405 281	4,67	389 902	3,13
D. Costantini	187 500	2,16	187 500	1,50
G. Avenard	168 718	1,94	144 535	1,16
Edmond de Rothschild	97 217	1,12	77 217	0,62
CDC Entreprise FCPR-FCJE	796 977	9,19	Au porteur	-
Groupe X Ange	582 857	6,72	Au porteur	-
Seventure Partners	289 306	3,33	60 526	0,49
<b>NOMINATIF</b>	<b>5 465 934</b>	<b>63</b>	<b>3 503 591</b>	<b>28,17</b>

### 3.1.6.5 OPÉRATIONS EFFECTUÉES PAR LES DIRIGEANTS SUR LES TITRES DE LA SOCIÉTÉ

Conformément aux dispositions de l'article L. 621-18-2 du Code monétaire et financier, nous vous indiquons les opérations réalisées (acquisitions, cessions, souscriptions ou échanges de titres) par les dirigeants, membres du Directoire et membres du Conseil de surveillance, ou les personnes ayant avec eux des liens personnels étroits au cours de l'exercice 2007.

Lors d'une opération de reclassement des actions de certains investisseurs historiques de la Société, organisée le 31 janvier 2007 par l'établissement financier Invest Securities, deux membres du Conseil de surveillance, eux-mêmes investisseurs historiques, ont procédé à des cessions d'actions. Le FCPR Auriga Venture II pour un total de 52 500 actions et le groupe ING Belgique pour un total de 125 000 actions.

Par ailleurs, à l'occasion de cette même opération, les deux membres du Directoire de la Société, Madame Dominique Costantini et Monsieur Gilles Avenard, ont chacun procédé à l'exercice de 12 500 BCE puis à la vente des 50 000 actions en résultant (un bon donnant droit à quatre actions).

Les conditions de la vente des actions ont été celles définies pour l'opération de reclassement et ont fait l'objet d'une déclaration à l'Autorité des marchés financiers conformément aux dispositions de l'article L. 621-18-2 Code monétaire et financier.

### 3.1.7 OPTIONS D'ACHAT OU DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS RÉSERVÉES AU PERSONNEL SALARIÉ ET AUX DIRIGEANTS DE LA SOCIÉTÉ

#### 3.1.7.1 BONS DE SOUSCRIPTION D'ACTION ET BONS DE CRÉATEURS D'ENTREPRISE

Les assemblées générales de la Société des 14 avril 2003, 17 mars 2004, 19 juillet 2004, 7 novembre 2005 et 16 mai 2006 ont autorisé l'émission de BCE et BSA au profit des salariés, dirigeants, mandataires sociaux et consultants scientifiques de la Société.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007, la Société a procédé à l'attribution de 30 000 des 90 000 BSA dont l'émission a été autorisée par l'assemblée générale du 16 mai 2006, au bénéfice d'une catégorie de bénéficiaires comprenant les membres indépendants du Conseil de surveillance et les membres du comité scientifique. Ces BSA sont assortis de règles d'acquisition définitive (*vesting*) étalée sur quatre ans (Directoire du 10 octobre 2007).

Au 31 décembre 2007 :

- les BCE et BSA en circulation attribués à des salariés autres que les deux dirigeants membres du Directoire s'élèvent à un total de 42 120 bons qui, s'ils étaient exercés, représenteraient 168 480 actions ;
- les BCE et BSA en circulation attribués aux deux dirigeants membres du Directoire s'élèvent à un total de 202 064 bons qui, s'ils étaient exercés, représenteraient 808 256 actions.

### 3.1.7.2 OPTIONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS

L'assemblée générale de la Société en date du 16 mai 2006 a autorisé l'émission de 630 000 options de souscription d'actions au profit de ses dirigeants et salariés.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007, 114 000 options ont été attribuées par le Directoire en date du 5 avril et 55 000 par le Directoire en date du 10 octobre 2007. Ces options ont été attribuées accompagnées de règles d'acquisition définitive étalée sur quatre ans (*vesting*), en vertu desquelles les options ne seront définitivement acquises que si leur attributaire remplit les conditions définies dans le Plan, soit son maintien dans sa fonction de salarié ou de dirigeant. De ce fait, une première tranche de 25 % des options sera acquise un an après leur attribution, soit le 5 avril ou le 10 octobre 2008, sous réserve du maintien des bénéficiaires dans leurs fonctions, et le reste par tranche de 25 % aux dates anniversaires de la date d'attribution, sous la même condition.

Au 31 décembre 2007 :

- les options attribuées à des salariés autres que les deux membres du Directoire s'élèvent à un total de 381 000 représentant le même nombre d'actions ;
- les options attribuées aux deux membres du Directoire s'élèvent à un total de 120 000 représentant le même nombre d'actions.

### 3.1.7.3 CAPITAL SUSCEPTIBLE D'ÊTRE SOUSCRIT PAR LES SALARIÉS ET LES DIRIGEANTS

Au total au 31 décembre 2007 :

- les 549 480 actions susceptibles d'être souscrites par des salariés (par exercice de bons ou levée d'options) représentent 3,88 % du capital pleinement dilué de la Société (voir ci-dessous) ;
- les 928 256 actions susceptibles d'être souscrites par les deux membres du Directoire (par exercice de bons ou levée d'options) représentent 6,56 % du capital pleinement dilué de la Société (voir ci-dessous).

### 3.1.7.4 CAPITAL PLEINEMENT DILUÉ

Le capital pleinement dilué au 31 décembre 2007 intègre le capital au 31 décembre 2007 (12 461 894 actions) plus les actions susceptibles d'être souscrites du fait de l'exercice des bons et options de souscription d'actions. Ces dernières peuvent être comptabilisées selon trois modalités :

1. 1 117 872 actions susceptibles d'être souscrites, si l'on prend en compte l'ensemble des bons attribués et susceptibles d'être exercés au 31 décembre 2007 compte tenu des règles de *vesting*, soit un capital pleinement dilué de 13 579 766 actions ;
2. 1 697 772 actions susceptibles d'être souscrites, si l'on prend en compte l'ensemble des bons et options attribués au 31 décembre 2007, avec l'hypothèse d'un *vesting* total, soit un capital pleinement dilué de 14 159 666 actions (norme IAS 33) ;
3. 1 806 772 actions susceptibles d'être souscrites, si l'on prend en compte le maximum des bons et options dont l'émission est autorisée au 31 décembre 2007, soit un capital pleinement dilué de 14 268 666 actions.

### 3.1.7.5 PARTICIPATION DES SALARIÉS AU CAPITAL SOCIAL

Conformément à l'article L. 225-102 du Code de commerce, nous vous informons qu'au 31 décembre 2007, les salariés de la Société ne détenaient aucune participation dans le capital de la Société dans le cadre d'une gestion collective.

### 3.1.8 EXPOSÉ ET EXPLICATION DES ÉLÉMENTS POUVANT AVOIR UNE INCIDENCE EN CAS D'OFFRE PUBLIQUE

- La structure du capital de la Société ne comporte pas de caractéristique susceptible d'avoir une incidence en cas d'offre publique.
- Il n'existe pas de restrictions statutaires à l'exercice des droits de vote et aux transferts d'actions, ni de clauses figurant dans des conventions portées à la connaissance de la Société en application de l'article L. 233-11 du Code de commerce.
- L'article 8 des statuts de la Société prévoit que toute personne physique ou morale agissant seule ou de concert qui vient à posséder un nombre d'actions ou des droits de vote aux assemblées représentant plus de 1 % du capital ou des droits de vote aux assemblées, ou tout multiple de ce pourcentage, informe la Société du nombre total d'actions et des droits de vote qu'elle possède dans les conditions fixées à l'article L. 233-7 du Code de commerce.
- Il n'existe pas de titres comportant des droits de contrôle spéciaux.

- Il n'existe pas de système d'actionnariat du personnel.
- Suite à l'augmentation de capital réservée à la société Spepharm, le représentant de Spepharm avait souscrit un engagement de conservation pendant une période de six mois, soit jusqu'au 31 décembre 2007. Depuis cette date, la Société n'a pas connaissance d'accords entre actionnaires qui pourraient entraîner des restrictions au transfert d'actions et à l'exercice des droits de vote.
- Aux termes de l'article 14 des statuts de la Société, les membres du Directoire sont nommés pour une durée de trois années par le Conseil de surveillance et peuvent être révoqués par l'assemblée générale ou le Conseil de surveillance. Les statuts de la Société ne peuvent être modifiés que par l'assemblée générale extraordinaire.
- Le Directoire bénéficie de délégations, qui sont par ailleurs décrites dans le « Tableau récapitulatif des délégations en cours de validité accordées par l'assemblée générale au Directoire » annexé au présent document.
- La Société a conclu certains contrats comportant explicitement une clause de changement de contrôle. Il s'agit notamment des contrats de collaboration et de licences concernant les Nouvelles entités, qui prévoient une clause exigeant un accord préalable du contractant en cas de changement de contrôle de BioAlliance.
- Il n'existe pas à ce jour d'accord prévoyant des indemnités pour les membres du Directoire ou les salariés, s'ils démissionnent ou sont licenciés sans cause réelle et sérieuse ou si leur emploi prend fin en raison d'une offre publique.

### 3.1.9 MANDATS SOCIAUX ET RÉMUNÉRATION DES MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-102-1 du Code de commerce, nous vous communiquons ci-après la liste de l'ensemble des mandats et fonctions exercés dans toutes sociétés françaises ou étrangères par chacun des mandataires sociaux de la Société au cours des cinq dernières années.

#### 3.1.9.1 COMPOSITION DU DIRECTOIRE

Nom, prénom, âge	Durée du mandat	Fonction principale exercée dans la Société	Autres mandats et fonctions exercées dans toute Société
Anne-Marie Dominique Costantini 53 ans	1 <sup>re</sup> nomination : 19 décembre 1997 <sup>(1)</sup> Échéance du mandat : 24 avril 2010	Président du Directoire	Néant
Gilles Avenard 56 ans	1 <sup>re</sup> nomination : 19 décembre 1997 Échéance du mandat : 24 avril 2010	Directeur général et membre du Directoire	Administrateur d'Hemosystem SA jusqu'en novembre 2006  Membre du Conseil de surveillance de Gemac SA de janvier 2006 à septembre 2007  Administrateur d'EVI Inc. Depuis décembre 2005  Administrateur de Hemarina SA depuis octobre 2007

(1) Préalablement, Président du Conseil d'administration de la Société.

### 3.1.9.2 COMPOSITION DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Nom et prénom ou dénomination sociale des mandataires	Mandat dans la Société	Date de nomination	Date de fin de mandat	Mandats et/ou fonctions dans une autre Société
Jean-Claude Deschamps	Membre indépendant du Conseil de surveillance et Président	18 novembre 2003	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007	Jean-Claude Deschamps est également administrateur des sociétés : <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Esko-Graphics A/S (Danemark) ;</li> <li>➤ Esko-Graphics Ltd. (Japon) ;</li> <li>➤ Merit Capital Group N.V. (Belgique) ;</li> <li>➤ Bricsnet Inc. (États-Unis) ;</li> <li>➤ C-Code SA (France) et représentant permanent de cette société au conseil d'administration de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Finocas N.V. (Belgique) et</li> <li>• Finindus N.V. (Belgique) depuis 2003.</li> </ul> </li> </ul>
François Sarkozy	Membre indépendant du Conseil de surveillance et Vice-Président	7 novembre 2005	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007	François Sarkozy est également <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ membre du Conseil de surveillance de Proгна AG (Allemagne) ;</li> <li>➤ membre du comité de direction de la SAS AEC Partners (France) et</li> <li>➤ gérant de la société FSNB Conseil (France).</li> </ul>
Georges Hibon	Membre indépendant du Conseil de surveillance en remplacement de Capricorn Venture Partners	Cooptation le 25 octobre 2006, ratifiée par l'AGM du 24 avril 2007	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007	Georges Hibon est également administrateur des sociétés : <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Biomérieux depuis 2004 ;</li> <li>➤ CEREP depuis 2000 ;</li> </ul> Administrateur et chairman de la société Shanta Biotechnics depuis 2006 ; Chairman de la société ABL (Advanced Bioscience Laboratories).

Nom et Prénom ou dénomination sociale des mandataires	Mandat dans la Société	Date de nomination	Date de fin de mandat	Mandats et/ou fonctions dans une autre Société
Auriga Partners, représentée par Bernard Daugeras	Membre du Conseil de surveillance	14 avril 2003	Démission le 31 décembre 2007	<p>Bernard Daugeras est également :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Président du Directoire de la société Auriga Partners.</li> </ul> <p>Il représente également la Société Auriga Partners :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ au Conseil de surveillance des sociétés Faust Pharmaceuticals et Supersonic Imagine et</li> <li>➤ au conseil d'administration des sociétés Bioartificial Gel (Canada) et Median Technologies.</li> </ul> <p>Il a représenté également la Société Auriga Partners au Conseil de surveillance de la société Novagali Pharma jusqu'en 2006 et a été administrateur de la société Applied Spectral Imaging jusqu'en 2006.</p>
ING Belgique, représentée par Denis Biju-Duval	Membre du Conseil de surveillance	14 avril 2003	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007	<p>Denis Biju-Duval représente également ING Belgique dans les sociétés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Environnement SA (France) ;</li> <li>➤ Immupharma SA (France) ;</li> <li>➤ Numeca SA (Belgique) ;</li> <li>➤ Oncomethylome SA (Belgique) ;</li> <li>➤ Roller Grill SA (France) et</li> <li>➤ Surf SA (France).</li> </ul> <p>Il est aussi administrateur de la société Belge Sogam SA et son représentant permanent dans les sociétés Bienca SA (Belgique), BNLFood Investments SA (Belgique), Marnix Invest (France), et Sodir SA (France).</p> <p>Il a représenté ING Belgique SA dans la société Devgen N.V. (Belgique) jusqu'en 2006 et a représenté Sogam SA dans la société Oncomethylome SA (Belgique) jusqu'en novembre 2007.</p>

La société Auriga Partners est représentée par Monsieur Bernard Daugeras qui a démissionné du Conseil de surveillance de la Société en date du 31 décembre 2007.

### 3.1.9.3 RÉMUNÉRATION DES MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-102-1 du Code de commerce, nous vous rendons compte ci-après de la rémunération totale et des avantages de toute nature versés au cours de l'exercice écoulé à chaque mandataire social de la Société :

Mandataires (quelle que soit la durée du mandat pendant l'exercice)	Rémunérations versées et avantages de toute nature					
	Rémunérations brutes en euros			BSA- BCE et SO Attributions	Avantages en nature en euros	Total en euros
	fixe	variable	exceptionnelle			
<b>Mme Anne-Marie Dominique Costantini</b>					Assurance perte d'emploi	
- Versées en N-1	178 377	-	5 200 prime invention/ brevet	15 000 BCE + 60 000 SO (25 % acquis oct. 2007)	4 781	188 358 €
- Versées en N	200 004	26 000	1 700 prime invention/ brevet	N/A	4 382	232 086 €
<b>M. Gilles Avenard</b>					Assurance perte d'emploi	
- Versées en N-1	173 379	-	-	15 000 BCE + 60 000 SO (25 % acquis oct. 2007)	4 781	178 160 €
- Versées en N	190 008	24 700	-	N/A	4 781	219 489 €
<b>M. Jean-Claude Deschamps</b>		Comités				
- Versés en N-1	35 000	6 000	24 000 <sup>(1)</sup>	10 000 + 20 000 BSA		65 000 €
- Versées en N au titre de N-1	5 000	6 000	6 000 <sup>(1)</sup>	N/A	N/A	27 000 €
- Versées en N au titre de N	60 000	6 000		N/A		66 000 €
<b>M. François Sarkozy</b>		Comités				
- Versés en N-1	13 500	9 000		5 000 + 20 000 BSA		22 500 €
- Versées en N au titre de N-1	4 500	3 000	N/A	N/A	N/A	7 500 €
- Versées en N au titre de N	18 000	6 000		N/A		24 000 €
<b>M. Georges Hibon</b>						
- Versés en N-1	N/A	N/A	N/A	14 000 BSA	N/A	N/A
- Versées en N au titre de N-1			4 000 (observateur)	N/A		5 500 €
- Versées en N au titre de N	18 000			N/A		18 000 €
<b>Auriga Partners</b> , représentée par Bernard Daugeras	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
<b>ING Belgique</b> , représentée par Denis Biju-Duval	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

(1) Rémunération exceptionnelle décidée par le Conseil de surveillance sur proposition du comité des rémunérations, en raison de la constance et de l'importance de l'implication personnelle de Monsieur Deschamps dans l'année qui a suivi l'introduction en bourse de la Société.

#### Jetons de présence

L'assemblée générale des actionnaires en date du 24 avril 2007 a instauré le système de rémunération des membres indépendants du Conseil de surveillance par jetons de présence. Elle a fixé le montant global des jetons de présence à verser au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2007 à 140 000 euros.

La répartition des jetons entre ses membres a été décidée par le Conseil de surveillance lors de sa réunion en date du 19 juillet 2007, sur proposition du comité des rémunérations.

#### Critères de calcul ou circonstances d'établissement des éléments composant les rémunérations et avantages

La Société a mis en place un comité des rémunérations, établi le 17 septembre 2003 et modifié en mars 2006, composé de trois membres : le Président et le Vice-Président du Conseil de surveillance (membres indépendants) ainsi qu'un troisième membre expert.

Le comité des rémunérations émet toute recommandation au Conseil de surveillance dans les domaines suivants :

- la fixation initiale et toute augmentation de la rémunération des membres du Directoire (comprenant la

part fixe, variable et les avantages en nature, y compris les options de souscription d'actions ou actions gratuites) ;

- › la répartition des jetons de présence à allouer aux membres du Conseil de surveillance en fonction de critères préétablis ;
- › la fixation initiale et toute augmentation de la rémunération des membres indépendants du Conseil de surveillance (comprenant la part fixe, variable et les avantages en nature, y compris les options de souscription d'actions ou actions gratuites) ;
- › la fixation initiale et toute augmentation de la rémunération du Président et du Vice-Président du Conseil de surveillance (comprenant la part fixe, variable et les avantages en nature, y compris les options de souscription d'actions ou actions gratuites) ;
- › toutes rémunérations exceptionnelles des membres du Conseil de surveillance pour des missions ou mandats spécifiques confiés par le conseil.

Hors situation exceptionnelle, le comité des rémunérations est également consulté une fois par an après que le budget a été approuvé par le Conseil de surveillance, sur les augmentations de salaire et les éventuelles primes accordées aux salariés de la Société.

À la suite des deux réunions tenues au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007, les membres du comité des rémunérations ont émis des recommandations au Conseil de surveillance et au Directoire concernant les rémunérations des cadres dirigeants et des membres indépendants du Conseil de surveillance. Les attributions de bons de souscription d'actions et d'options de souscription d'actions leur ont également été soumises.

**Engagements de toutes natures correspondant à des éléments de rémunération, des indemnités ou des avantages dus ou susceptibles d'être dus par la Société à raison de la prise, de la cessation ou du changement de fonctions des mandataires ou postérieurement à celle-ci**

Il n'existe pas, dans le Groupe, de tels engagements soumis à la procédure de l'article L. 225-42-1 du Code de commerce.

**Rémunérations et avantages versés sous forme d'attribution de titres de capital, de titres de créances ou de titres donnant accès au capital ou donnant droit à l'attribution de titres de créances de la Société ou de sociétés contrôlées ou contrôlantes**

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007, la Société a attribué aux dirigeants et aux membres indépendants du Conseil de surveillance les titres donnant accès au capital décrits dans le tableau ci-dessus.

**Obligation de conservation par les mandataires sociaux d'actions gratuites et/ou de stock-options qui leur ont été attribuées**

Conformément aux dispositions des articles L. 225-197-1 et L. 225-185 du Code de commerce, le Conseil de surveillance, sur recommandation du comité des rémunérations, a fixé la quotité d'actions (actions attribuées ou actions issues de levées d'options) que les dirigeants mandataires sociaux du groupe BioAlliance ont l'obligation de conserver au nominatif jusqu'à la cessation de leurs fonctions.

Cette quotité a été établie à 50 % de chaque attribution de titres donnant accès au capital. Cette disposition s'applique aux options consenties et aux actions attribuées postérieurement au 31 décembre 2006, et ce, avec un plafond équivalent à un an de rémunération brute globale.

**3.1.10 INFORMATIONS SUR LES CONSÉQUENCES SOCIALES ET ENVIRONNEMENTALES**

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-102-1, R. 225-104 et R. 225-105 du Code de commerce, nous portons à votre connaissance les informations relatives à la manière dont la Société et le Groupe prennent en compte les conséquences sociales et environnementales de l'activité. L'existence d'une Unité économique et sociale entre BioAlliance Pharma SA et sa filiale Laboratoires BioAlliance Pharma SAS a été reconnue par le tribunal d'instance du XV<sup>e</sup> arrondissement en date du 6 octobre 2006. Nous précisons que la filiale à 50 % SpeBio n'a, au 31 décembre 2007, aucun salarié.

**3.1.10.1 INFORMATIONS SOCIALES (ARTICLE R. 225-104)**

L'unité économique et sociale relève de la convention collective de l'industrie pharmaceutique, depuis l'accord collectif signé le 11 juillet 2007. Par ailleurs, le Groupe respecte toutes les exigences légales en matière d'information et de consultation des partenaires sociaux et maintient une concertation et un dialogue permanents.

Les données sociales sont présentées ci-après :

**Effectif total au 31 décembre 2007**

- › **De la Société :** l'effectif total en équivalent temps plein est de 57,90 salariés (53,90 CDI, 3 CDD et 1 apprenti). Il comprend 47,40 Cadres, 10,50 Non-Cadres dont 1 apprenti.
- › **Du Groupe :** l'effectif total en équivalent temps plein est de 70,90 salariés (63,90 CDI, 6 CDD et 1 apprenti). Il comprend 60,40 Cadres, 10,50 Non-Cadres dont 1 apprenti.

## **Mouvement de personnel au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007**

➤ **au niveau de la Société :** embauches : 15 salariés : 12 CDI, 2 CDD, et 1 apprenti ; départs : 12 salariés : 3 démissions, 1 fin de CDD, 4 licenciements, 4 ruptures de période d'essai, aucun départ en retraite ou décès, ni de congé sabbatique.

➤ **au niveau du Groupe :** embauches : 23 salariés : 17 CDI, 5 CDD, et 1 apprenti ; départs : 18 salariés : 6 démissions, 1 fin de CDD, 7 licenciements, 4 ruptures de période d'essai, aucun départ en retraite ou décès, ni de congé sabbatique.

### **Organisation du temps de travail et absentéisme**

- **au niveau de la Société :** aux termes de l'accord d'Aménagement et de réduction du temps de travail en date du 2 février 2002, le temps de travail dans la Société est annualisé, à hauteur de 218 jours par an pour les cadres au forfait et sur la base de 35 heures pour les non-cadres.

3 salariés bénéficient d'un temps partiel à 80 % et 1 salarié bénéficie d'un mi-temps.

Les motifs d'absence ont été principalement pour congé maternité (1 personne pendant 7 mois, 1 personne pendant 4 mois) et pour congé parental (1 personne pendant 6 mois).

- **au niveau du Groupe :** l'accord d'Aménagement et de réduction du temps de travail en date du 2 février 2002 a été modifié par un accord collectif signé le 6 septembre 2007, en vertu duquel les attachés scientifiques et les salariés dont l'activité relève de la visite médicale bénéficient d'un forfait de 213 jours.

Concernant l'absentéisme : 2 salariés de la filiale ont été en arrêt maladie pendant une durée de quatre mois.

### **Rémunérations, évolution, égalité professionnelle homme/femme**

Au niveau du Groupe, la masse salariale a augmenté de façon significative, du fait des augmentations individuelles et de l'augmentation du nombre de salariés au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007.

Au cours de l'exercice, la Société a initié un régime de rémunération variable sur objectifs. Ce système est déjà mis en œuvre dans la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma.

L'égalité professionnelle entre hommes et femmes est particulièrement illustrée au sein du Groupe qui emploie nettement plus de femmes que d'hommes.

## **Relations professionnelles et bilan des accords collectifs**

Le dialogue social est mené par le Directoire avec les représentants du personnel. 11 réunions de délégués du personnel ont été organisées au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007.

**Convention collective :** le 11 juillet 2007, des accords collectifs ont été signés, portant d'une part sur le passage de la Société de la convention collective des industries chimiques à celle de l'industrie pharmaceutique (qui était applicable de plein droit depuis la signature de l'accord professionnel de branche du 19 avril 2006, étendu par l'arrêté du 20 octobre 2006). Ces accords portaient d'autre part sur la prévoyance et les frais de santé. La filiale, pour sa part, appliquait la convention collective de l'industrie pharmaceutique depuis sa création en 2006.

**Représentants du personnel :** fin décembre, l'UES a organisé les élections de la délégation unique du personnel. Celle-ci exerce à la fois les attributions des délégués du personnel et celles des membres du comité d'entreprise.

**Hygiène et sécurité :** la Société et le Groupe considèrent qu'une politique efficace d'hygiène et de sécurité doit traiter l'ensemble des risques auxquels les salariés peuvent être exposés, dans le respect du cadre réglementaire. C'est la raison qui a conduit la Société à établir un document unique d'évaluation des risques professionnels destiné à faciliter la détermination et la mise en œuvre d'un plan de prévention et de plans d'actions. Ce document unique a été présenté aux délégués du personnel le 5 septembre 2007, puis diffusé à l'ensemble du personnel le 19 septembre 2007.

**Principaux accords :** les principaux accords collectifs en vigueur au sein de l'Unité économique et sociale sont les suivants :

- l'Accord d'aménagement et de réduction du temps de travail en date du 2 février 2002 ;
- une charte d'entreprise relative au régime des inventeurs salariés, conclue le 17 mars 2006 afin d'encourager les innovations, cœur de métier de la Société ;
- l'accord en date du 11 juillet 2007 sur le changement de la Société de la convention collective des industries chimiques à celle de l'industrie pharmaceutique à compter du 1<sup>er</sup> octobre 2007 ;
- l'accord en date du 11 juillet 2007 sur la prévoyance et les frais de santé ;
- l'accord en date du 6 septembre 2007 portant le forfait jour des salariés dont l'activité relève de la visite médicale à 213 jours.

**Formation :** la politique de formation conduite par la Société et par le Groupe permet une adaptation continue des compétences de l'ensemble des salariés aux évolutions des activités et des nouveaux métiers du Groupe. Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007, 1 204 heures ont été consacrées à la formation technique (33 cadres et 8 non-cadres) et 462 heures ont été consacrées au Droit individuel de formation.

**Emploi et insertion des travailleurs handicapés :** la Société et le Groupe, en pleine croissance, sont particulièrement favorables à l'emploi de travailleurs handicapés mais n'ont pas eu à ce jour l'occasion d'intégrer de tels salariés dans leur personnel.

**L'importance de la sous-traitance :** le groupe BioAlliance Pharma concentre son activité et ses ressources humaines sur son savoir-faire de développement, d'enregistrement et de commercialisation de médicaments innovants. À ce titre, il organise une sous-traitance scientifique, de production et

de différents services. Au plan strict de l'emploi au niveau de son siège, il sous-traite l'informatique, les activités de nettoyage et la maintenance.

### 3.1.10.2 INFORMATIONS « ENVIRONNEMENTALES » (ARTICLE R. 225-105)

La Société et le Groupe ont une attitude responsable et citoyenne qui vise à minimiser les impacts de l'activité potentiellement négatifs sur l'environnement.

La Société respecte les grands principes destinés à garantir la protection de la santé et de l'environnement.

Le Groupe ne dispose pas de site industriel, la fabrication des produits étant sous-traitée, mais possède des laboratoires de Recherche et Développement, au sein desquels il a mis en place les mesures de confinement et d'élimination des déchets toxiques et contaminants en adéquation avec la réglementation.

## Annexe 1 au rapport de gestion

### RÉSULTAT ET AUTRES ÉLÉMENTS CARACTERISTIQUES DE LA SOCIÉTÉ AU COURS DES CINQ DERNIERS EXERCICES (article R. 225-102 al 2 du Code de commerce)

	30/06/2004	31/12/2004	31/12/2005	31/12/2006	31/12/2007
<b>Capital en fin d'exercice</b>					
Capital social	614 386	747 089	2 073 498	2 169 086	3 115 473
Nombre d'actions ordinaires	614 386	747 089	8 293 991	8 676 343	12 461 894
Nombre d'actions à dividende prioritaire	-	-	-	-	-
Nombre maximum d'actions à créer :	-	-	-	-	-
- par conversion d'obligations	-	-	-	-	-
- par droit de souscription	-	-	-	-	-
<b>Opérations et résultat</b>					
Chiffre d'affaires (HT)	128 359	60 791	211 833	826 676	1 153 066
Résultat avant impôt, participation, dotations aux amortissements et provisions	(4 660 162)	(2 889 357)	(10 247 651)	(11 108 911)	(16 385 584)
Impôts sur les bénéfices	252 651	525 903	241 375	359 968	1 085 083
Participation des salariés	-	-	-	-	-
Résultat après, impôt, participation, dotations aux amortissements et provisions	(5 640 305)	(2 825 386)	(7 705 221)	(11 022 461)	(15 721 589)
Résultat distribué	-	-	-	-	-
<b>Résultat par action</b>					
Résultat après impôt, participation avant dotations aux amortissements et provisions	(7,17)	(3,16)	(1,21)	(1,24)	(1,23)
Résultat après impôt, participation, dotations aux amortissements et provisions	(9,18)	(3,78)	(0,93)	(1,27)	(1,26)
Dividende attribué	-	-	-	-	-
<b>Personnel</b>					
Effectif moyen des salariés	34	38	45	47	53
Montant de la masse salariale	1 666 295	945 680	1 971 463	2 978 149	3 275 570
Montant des sommes versées en avantages sociaux (sécu. soc. œuvres)	515 157	190 107	895 273	1 362 762	1 492 593

## Annexe 2 au rapport de gestion

### TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DÉLÉGATIONS EN COURS DE VALIDITÉ ACCORDÉES PAR L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE AU DIRECTOIRE

(Article L. 225-100 du Code de commerce)

Exercice clos le 31 décembre 2007

En euros	Date de l'AGE	Date d'expiration de la délégation	Montant maximum autorisé	Augmentation(s) réalisée(s) les années précédentes	Augmentation(s) réalisée(s) au cours de l'exercice	Montant résiduel au jour de l'établissement du présent tableau
<b>Programme de rachat d'actions</b>	24/04/2007 Réso. 9	18 mois (10/08)	10 % du capital	-	Voir le rapport spécial du Directoire	
<b>Autorisation d'augmenter le capital – soit toutes valeurs mobilières confondues, avec maintien du DPS – soit par incorporation de réserves, bénéfices ou primes (renouvellement des réso. 2 et 6 du 18/11/2005)</b>	24/04/2007 Réso. 11	26 mois (09/09)	3 000 000 €	Aucune	Aucune	3 000 000 €
<b>Autorisation d'augmenter le capital toutes valeurs mobilières confondues, avec suppression du DPS (renouvellement de la réso. 3 du 18/11/2005)</b>	24/04/2007 Réso. 12	26 mois (09/09)	1 800 000 €*	Aucune	Aucune	1 800 000 €
<b>Autorisation d'émettre des options de souscription d'actions (630 000 options donnant droit chacune à 1 action)</b>	16/05/06 Réso. 9	38 mois (07/08)	157 500 €	Émission d'une fraction des options Aucun exercice Voir le rapport du Directoire	Émission d'une fraction des options Aucun exercice Voir le rapport du Directoire	-
<b>Autorisation d'émettre des bons de souscription d'actions (90 000 bons donnant droit chacun à 1 action)</b>	16/05/06 Réso. 10		22 500 €	Émission d'une fraction des bons Aucun exercice Voir le rapport du Directoire	Émission d'une fraction des bons Aucun exercice Voir le rapport du Directoire	-
<b>Autorisation d'augmenter le capital en vue de rémunérer des apports en nature</b>	24/04/2007 Réso. 14	26 mois (09/09)	10 % du capital	Aucune	Aucune	
<b>Autorisation d'augmenter le capital au profit d'une catégorie de personnes</b>	24/04/2007 Réso. 15	18 mois (09/09)	1 800 000 €	-	782 755 €	1 017 245
<b>Autorisation d'augmenter le capital au profit d'une personne dénommée</b>	24/04/2007 Réso. 17	18 mois (09/09)	97 732,75 €	-	97 732,75 €	0

\* Étant précisé que le montant de cette augmentation de capital émis en vertu de la 12<sup>e</sup> résolution viendrait s'imputer sur le plafond de la 11<sup>e</sup> résolution de l'assemblée générale du 24 avril 2007.

## 3.2 TRÉSORERIE ET FINANCEMENT

Cette section est à lire en relation avec les chiffres présentés au chapitre 4 du présent document et en particulier le tableau des flux de trésorerie et le tableau des capitaux propres.

### 3.2.1 PROFIL FINANCIER DU GROUPE

Le modèle économique choisi par le Groupe BioAlliance Pharma est celui d'un laboratoire pharmaceutique disposant de produits commercialisés sur des marchés où la prescription est initiée par des spécialistes à l'hôpital.

Sur ces marchés de niche en Europe, le Groupe entend lancer directement des produits innovants répondant à des besoins non satisfaits, dans certains cas avec un statut de médicament orphelin.

Pour d'autres produits, ou des territoires particuliers (Japon, États-Unis), la Société a pour objectif de trouver des partenaires dans le but de concéder des licences d'exploitation. En fonction du stade d'avancement des produits, le partenaire choisi pourrait concourir au développement des essais cliniques, en particulier de leurs phases tardives, et ainsi limiter les coûts de développement pour BioAlliance Pharma. Cette stratégie est particulièrement pertinente pour certaines nouvelles entités qui nécessiteront des essais longs et coûteux. D'autre part, la Société pourrait ponctuellement envisager de s'associer à des partenaires pour l'obtention des autorisations nécessaires à la commercialisation d'un produit donné. Dans le cadre de telles alliances stratégiques, la Société estime que ses principales sources de revenus, en fonction du stade d'avancement de ses produits, pourraient être constituées de redevances forfaitaires initiales, d'acomptes sur redevances, de remboursements de dépenses de Recherche et Développement, de paiements de redevances et des produits de la vente des médicaments qui auraient obtenu l'AMM.

Ces différents paramètres permettent au Groupe d'envisager à terme une rentabilité élevée permettant de générer des flux positifs de trésorerie à même de financer les dépenses de développement de nouveaux produits, issus du portefeuille de la Société ou acquis auprès de sociétés tierces.

En 2007, la Société a lancé son premier produit sur le marché français et le flux de revenus lié aux ventes est encore modeste. L'essentiel des recettes a été constitué par les revenus provenant des accords de licence pour lesquels des paiements à la signature à hauteur de 19 millions d'euros ont été reçus (comprenant 14 millions d'euros de redevances de licence proprement dites et 5 millions d'euros de souscription au capital de la Société par son partenaire européen SpePharm). Ces recettes ont contribué au financement des dépenses de Recherche et Développement qui sont le premier poste de dépense du Groupe, condition essentielle pour construire le portefeuille de produit qui pourra générer les revenus futurs.

Afin d'augmenter sa capacité à mener des produits jusqu'au marché, la Société prévoit l'acquisition de produits complémentaires pour le marché européen, et a en particulier dépensé, en 2007, 3 millions de dollars (2 millions d'euros) pour l'obtention de la licence européenne de la Pafuramidine produite en Phase III destinée à une infection fongique pulmonaire de patients immunodéprimés provenant de la société Immtech. Malgré l'arrêt du développement de ce produit fin février 2008, la Société continue une recherche active d'autres candidats pouvant compléter son portefeuille de produits.

#### 3.2.1.1 DÉPENSES DE RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

La Société estime que ses dépenses de Recherche et Développement augmenteront de façon significative à moyen terme, à mesure que son activité de développement et, en particulier, d'études cliniques, avancera. Le montant des dépenses de Recherche et Développement au titre de l'exercice 2007 s'est ainsi établi à 11 865 milliers d'euros, en forte progression par rapport aux exercices précédents (7 012 milliers d'euros en 2006 et 4 557 milliers d'euros en 2005).

Le coût des essais cliniques constitue le facteur déterminant des frais de Recherche et Développement. Le coût d'un essai clinique peut varier mais reste, en règle générale, proportionnel au nombre de sujets impliqués dans l'essai. Lorsqu'une stratégie de développement d'un nouveau produit est définie, les essais sont dans un premier temps réalisés sur un petit nombre de patients avant d'être élargis à une population plus importante, s'il n'existe aucune contre-indication.

Le développement des produits de la Société requiert des essais de plus en plus larges et donc de plus en plus coûteux, au fur et à mesure de leur avancement. En conséquence, un produit évoluant dans les différentes étapes de son développement clinique et se rapprochant de sa commercialisation nécessitera des moyens de plus en plus importants. Les essais cliniques conduits jusqu'à ce jour, notamment en Europe et aux États-Unis, ont été réalisés en utilisant des ressources internes, des partenariats avec des instituts de recherche publics, et également dans une large mesure de la sous-traitance.

#### 3.2.1.2 BESOIN EN FONDS DE ROULEMENT (BFR)

Au cours de l'exercice 2007, la Société a décidé d'étaler la reconnaissance en résultat des paiements reçus à la signature des accords de licence du produit Loramyc® en Europe (accord SpeBio) et aux États-Unis (accord PAR Pharmaceutical). Le montant non rapporté au résultat 2007 s'élève à 10 979 milliers d'euros et a fortement impacté le BFR consolidé du Groupe qui ressort négatif à hauteur de 9 800 milliers d'euros au 31 décembre 2007, contre un montant positif à hauteur de 1 552 milliers d'euros au 31 décembre 2006. Malgré cette évolution, le BFR sera impacté dans les années à venir par le développement des ventes et le Groupe mettra en place un contrôle vigilant des stocks et des créances clients.

### 3.2.1.3 INVESTISSEMENTS

La Société a fait le choix stratégique de travailler avec des partenaires externes pour l'ensemble des activités de recherche fondamentale, pour une partie des activités de développement (études cliniques), ainsi que pour la production, le stockage et la distribution de ses produits. De ce fait, l'activité de BioAlliance Pharma est très peu capitalistique, les seuls biens immobilisés étant divers aménagements, ainsi que du matériel de bureau et de laboratoire, du matériel informatique ainsi que du mobilier de bureau. Au 31 décembre 2007, le total des immobilisations corporelles représentait une valeur nette de 981 milliers d'euros, contre 423 milliers d'euros au 31 décembre 2006, ce doublement étant essentiellement lié à l'installation du nouveau siège européen du Groupe à Paris [15<sup>e</sup>].

Afin d'éviter une immobilisation trop importante de ses ressources financières, la Société privilégie la location, notamment pour les locaux de son siège social et de son laboratoire, ainsi que pour les véhicules utilisés par sa force de vente. En conséquence, il n'est actuellement pas prévu d'investissement industriel lourd donnant lieu à des immobilisations.

### 3.2.2 FINANCEMENTS

Depuis la création de la Société, la croissance de BioAlliance Pharma a été financée par des levées de fonds souscrites par des investisseurs financiers et des personnes physiques. À compter de l'exercice 2006, la Société a bénéficié de l'exercice de bons de souscription d'actions et de bons de souscription de créateur d'entreprise émis précédemment (1,4 millions d'euros exercés en 2006). Étant donné l'ampleur et la croissance des dépenses de Recherche et Développement, le crédit d'impôt-recherche constitue également une source importante de financement, et la Société bénéficie également de subventions et d'avances publiques.

#### 3.2.2.1 LEVÉES DE FONDS – APPORTS EN CAPITAUX PROPRES

Le tableau ci-dessous récapitule l'historique des augmentations de capital effectuées par la Société pour un montant total de 103,5 millions d'euros. Trois levées de

fonds privées ont eu lieu en 1999, 2000 et 2003-2004 apportant à la Société 27 millions d'euros. La Société s'est introduite en Bourse en décembre 2005 sur le compartiment C du marché Euronext Paris, levant à cette occasion 30 millions d'euros. Enfin, au travers d'un placement privé réservé à des investisseurs qualifiés en août 2007, la Société a reçu un montant complémentaire de 40 millions d'euros. À ces opérations s'ajoutent les augmentations de capital dont bénéficie la Société au travers de la conversion de bons émis.

#### Fonds souscrits (en millions d'euros)

30 juin 1998	0,1
30 juin 1999	1,1
30 juin 2000	7,4
30 juin 2001	0,2
30 juin 2002	0,0
30 juin 2003	2,7
30 juin 2004	5,2
31 décembre 2004 (6 mois)	4,0
31 décembre 2005	37,3
31 décembre 2006	1,4
31 décembre 2007	44,1
<b>Montant cumulé</b>	<b>103,5</b>

Les apports en numéraires des actionnaires existants ou nouveaux ont jusqu'à présent constitué le financement privilégié de la Société, toutefois cette dernière n'exclut pas dans le futur de recourir à d'autres types de financement, notamment des emprunts, en fonction de besoins particuliers et à la condition qu'ils présentent un avantage compétitif et optimisé.

#### 3.2.2.2 CRÉDIT D'IMPÔT-RECHERCHE

Eu égard au montant des dépenses de Recherche et Développement engagées, le Crédit d'impôt-recherche (CIR) constitue un dispositif important pour la Société en termes de financement, même si son effet est différé en période déficitaire (montant non imputé sur l'impôt remboursé au bout de trois ans).

Entre 1999 et 2007, le montant total déclaré au titre du CIR s'élève à 4 235 milliers d'euros. Au 31 décembre 2007, les remboursements déjà effectués par l'état se montaient à 1 708 milliers d'euros et la créance sur l'état totalisait 2 577 milliers d'euros, se décomposant comme suit :

(en milliers d'euros)	2003	2004	2005	2006	2007	TOTAL
CIR déclaré	204	468	460	337	1 108	2 577

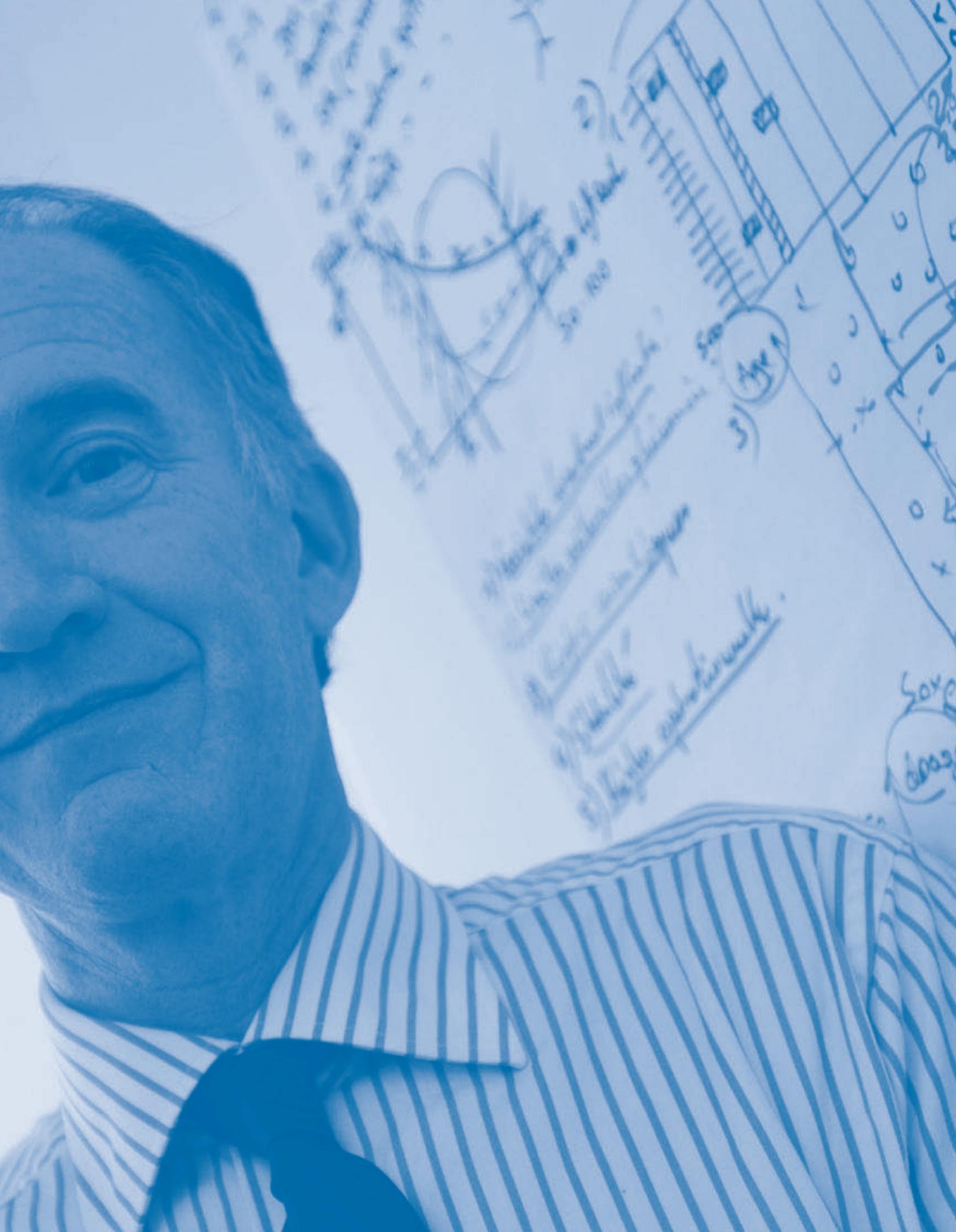
La réforme du CIR, introduite dans la loi de finances 2008 supprimant la part en accroissement et augmentant la part en volume de 10 % à 30 % de la base de dépenses éligibles, permettra à la Société un bénéfice accru de ce mécanisme de crédit d'impôt.

### 3.2.2.3 SUBVENTIONS

Afin d'optimiser et de diversifier ses sources de financement, la Société a également recours aux subventions depuis l'année 1999. Il s'agit soit de subventions définitivement acquises versées par divers organismes français ou européens, soit d'avances remboursables versées majoritairement par Oséo Anvar. D'une manière générale, les subventions obtenues par la Société sont versées en fonction de l'avancement des projets de Recherche et Développement, sur la base des dépenses réellement engagées. À ce titre, la Société soumet régulièrement aux organismes concernés des bilans financiers sur la base desquels les différentes tranches de financement sont versées. Dans le cas des avances remboursables, un échéancier de remboursement est établi en fonction de l'atteinte des jalons définis dans le cadre des programmes de Recherche et Développement financés. En cas d'échec total ou partiel, les sommes restent généralement acquises à la Société.

Entre 1999 et 2007, le montant des subventions et avances remboursables obtenues par la Société se décomposait comme suit :

(en milliers d'euros)	Total obtenu	Total versé	Total remboursé
Subventions	1 378	585	-
Avances remboursables	813	763	413



Handwritten mathematical notes and diagrams on a wall. The notes include:

- $\sin(x)$
- $\cos(x)$
- $\tan(x)$
- $\cot(x)$
- $\sec(x)$
- $\csc(x)$
- $\sin^2(x) + \cos^2(x) = 1$
- $\tan^2(x) + 1 = \sec^2(x)$
- $\cot^2(x) + 1 = \csc^2(x)$
- $\sin(2x) = 2\sin(x)\cos(x)$
- $\cos(2x) = \cos^2(x) - \sin^2(x)$
- $\tan(2x) = \frac{2\tan(x)}{1 - \tan^2(x)}$
- $\cot(2x) = \frac{1 - \tan^2(x)}{2\tan(x)}$
- $\sec(2x) = \frac{1}{\cos(2x)}$
- $\csc(2x) = \frac{1}{\sin(2x)}$

The diagrams include a sine wave graph and a grid with numbers.

<b>CHAPITRE 1.</b>	<b>BIOALLIANCE PHARMA EN BREF</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE 2.</b>	<b>BIOALLIANCE PHARMA : ACTIVITÉ ET STRATÉGIE</b>	<b>16</b>
<b>CHAPITRE 3.</b>	<b>RAPPORT DE GESTION ET SITUATION FINANCIÈRE</b>	<b>42</b>
<b>CHAPITRE 4.</b>	<b>ÉTATS FINANCIERS</b>	<b>68</b>
4.1.	Comptes consolidés du Groupe	69
Note 1 :	Événements et transactions significatifs	73
Note 2 :	Principes, règles et méthodes comptables	74
Note 3 :	Immobilisations incorporelles	78
Note 4 :	Immobilisations corporelles	79
Note 5 :	Autres actifs	79
Note 6 :	Capitaux propres	81
Note 7 :	Passifs non courants	83
Note 8 :	Passifs courants	84
Note 9 :	Produits et charges opérationnels	85
Note 10 :	Autres produits financiers	86
Note 11 :	Impôt différé	86
Note 12 :	Résultat par action	86
Note 13 :	Engagements hors bilan	86
Note 14 :	Bilan des BSA/BCE/SO au 31 décembre 2007	88
Note 15 :	Rémunérations des mandataires sociaux	90
4.2.	Comptes sociaux de BioAlliance Pharma SA	91
1.	Principes et méthodes comptables	95
2.	Faits significatifs survenus au cours de l'exercice	96
3.	Notes sur le bilan	97
4.	Notes sur le résultat	99
5.	Engagements hors bilan	102
4.3.	Autres informations financières	111
4.4.	Contrôleurs légaux des comptes	112
4.4.1.	Identification et honoraires	112
4.4.2.	Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés	113
4.4.3.	Rapport général des commissaires aux comptes sur les comptes annuels	114
4.4.4.	Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées de l'exercice clos le 31 décembre 2007	115
4.5.	Rapport financier annuel	116
<b>CHAPITRE 5.</b>	<b>INFORMATIONS JURIDIQUES SUR LA SOCIÉTÉ</b>	<b>120</b>

# ●○○ Chapitre 4

## États financiers

### Informations financières historiques

En application de l'article 28 du règlement (CE) n° 809/2004 de la Commission, les informations suivantes sont incluses par référence dans le présent document de référence :

- › les comptes consolidés, les comptes sociaux et les rapports correspondants figurant aux pages 93 à 139 du document de référence de l'exercice 2006 déposé auprès de l'AMF en date du 6 avril 2007 sous le numéro R. 07-031. Il est rappelé que l'exercice 2006 était le premier exercice où la Société a eu l'obligation de présenter des comptes consolidés en normes comptables internationales (IFRS) ;
- › les comptes sociaux (y compris une traduction de ces comptes selon les normes comptables internationales – IFRS) et les rapports correspondants figurant aux pages 90 à 138 du document de référence de l'exercice 2005 déposé auprès de l'AMF en date du 28 avril 2006 sous le numéro R. 06-042.

Les parties non incluses dans ces documents sont soit sans objet pour l'investisseur, soit traitées dans une autre partie du document de référence.

### Informations financières pro forma

Non applicable.

## 4.1 COMPTES CONSOLIDÉS DU GROUPE

### COMPTES CONSOLIDÉS DÉ L'EXERCICE CLOS AU 31 DÉCEMBRE 2007

#### BILAN CONSOLIDÉ

<b>ACTIF (en euros)</b>	<b>31/12/2007</b>	<b>31/12/2006</b>	<b>Note</b>
<b>Actifs non courants</b>			
Écart d'acquisition			
Immobilisations incorporelles	119 525	116 673	3
Immobilisations corporelles	614 170	422 581	4
Immobilisations financières	294 984	85 052	5
Autres actifs non courants	1 904 835		5
<b>Total des actifs non courants</b>	<b>2 933 514</b>	<b>624 306</b>	
<b>Actifs courants</b>			
Stocks et encours	211 529	62 107	5
Clients et comptes rattachés	455 447	185 895	5
Autres créances	3 673 388	4 215 020	5
Valeurs mobilières de placement	56 210 656	17 538 892	5
Disponibilités	52 275	84 264	
<b>Total des actifs courants</b>	<b>60 603 294</b>	<b>22 086 177</b>	
<b>TOTAL ACTIF</b>	<b>63 536 808</b>	<b>22 710 483</b>	
<b>PASSIF (en euros)</b>	<b>31/12/2007</b>	<b>31/12/2006</b>	<b>Note</b>
<b>Capitaux propres (part du Groupe)</b>			
Capital social	3 115 474	2 169 086	6
Moins : actions détenues en propre	108 223	-	6
Primes	96 985 385	53 831 899	
Réserves	35 253 366	(23 861 393)	
Résultat	(18 248 871)	(13 165 345)	
<b>Total des capitaux propres</b>	<b>46 490 398</b>	<b>18 974 247</b>	
<b>Passifs non courants</b>			
Provisions	646 585	177 711	7
Autres dettes	350 000	599 084	7
<b>Total des passifs non courants</b>	<b>996 585</b>	<b>776 795</b>	
<b>Passifs courants</b>			
Emprunts et dettes financières à court terme	21 497	56 027	
Fournisseurs et comptes rattachés	4 918 842	1 887 591	8
Autres passifs	11 109 486	1 015 823	8
<b>Total des passifs courants</b>	<b>16 049 825</b>	<b>2 959 441</b>	
<b>TOTAL PASSIF</b>	<b>63 536 808</b>	<b>22 710 483</b>	

COMPTE DE RÉSULTAT CONSOLIDÉ

(en euros)	Exercice clos le 31/12/2007	Exercice clos le 31/12/2006	Note
Chiffre d'affaires	3 529 333	459 834	9
Autres produits de l'activité	(8 016)	15 345	9
Achats consommés	52 302	(143 126)	
Charges de personnel	(7 057 795)	(5 535 086)	9
Charges externes	(14 431 649)	(7 939 058)	9
Impôts et taxes	(388 132)	(196 160)	
Dotations nettes aux amortissements	(188 140)	(128 853)	
Dotations nettes aux provisions	(516 957)	(149 882)	9
Autres produits et charges d'exploitation	(555 541)	(21 474)	9
<b>Résultat opérationnel</b>	<b>(19 564 594)</b>	<b>(13 638 460)</b>	
Produits de trésorerie et d'équivalents de trésorerie	1 329 770	484 990	
Produits financiers	1 329 770	484 990	10
Charges financières	(12 922)	(11 875)	
<b>Résultat courant avant impôt</b>	<b>(18 247 746)</b>	<b>(13 165 345)</b>	
Charges d'impôt	(1 125)		11
<b>Résultat net</b>	<b>(18 248 871)</b>	<b>(13 165 345)</b>	
Part du Groupe	(18 248 871)	(13 165 345)	
Part des minoritaires			
Résultat par action	(1,46)	(1,52)	12
Résultat dilué par action	(1,46)	(1,52)	12

(\*)Résultat par action tenant compte de la division par quatre de la valeur nominale de l'action opérée en 2005.

TABLEAU DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES CONSOLIDÉ

(en euros)	Capital	Réserves liées au capital	Actions propres	Réserves et résultats consolidés	Total part du Groupe	Minoritaires	TOTAL
<b>Capitaux propres au 31/12/2005</b>	<b>2 073 498</b>	<b>52 485 568</b>	<b>-</b>	<b>(24 994 764)</b>	<b>29 564 302</b>		<b>29 564 302</b>
Résultat exercice				(5 023 539)	(5 023 539)		(5 023 539)
Autres				(6 016)	(6 016)		(6 016)
Augmentation de capital	20 641	213 649			234 290		234 290
Paiements fondés sur des actions					-		-
Actions propres				(80 604)	(80 604)		(80 604)
Dividendes					-		-
<b>Capitaux propres au 30/06/2006</b>	<b>2 094 139</b>	<b>52 699 217</b>	<b>-</b>	<b>(30 104 923)</b>	<b>24 688 433</b>	<b>-</b>	<b>24 688 433</b>
Résultat exercice				(8 141 806)	(8 141 806)		(8 141 806)
Autres				6 016	6 016		6 016
Augmentation de capital	74 947	1 132 683			1 207 630		1 207 630
Paiements fondés sur des actions				1 151 115	1 151 115		1 151 115
Actions propres				62 859	62 859		62 859
Dividendes					-		-
<b>Capitaux propres au 31/12/2006</b>	<b>2 169 086</b>	<b>53 831 900</b>	<b>-</b>	<b>(3 702 673)</b>	<b>18 974 247</b>	<b>-</b>	<b>18 974 247</b>
Résultat exercice				(8 760 892)	(8 760 892)		(8 760 892)
Augmentation de capital	153 033	5 977 083			6 130 116		6 130 116
Paiements fondés sur des actions				872 738	872 738		872 738
Actions propres			(122 693)	(708)	(123 401)		(123 401)
Dividendes					-		-
<b>Capitaux propres au 30/06/2007</b>	<b>2 322 119</b>	<b>59 808 983</b>	<b>(122 693)</b>	<b>(44 915 601)</b>	<b>17 092 808</b>	<b>-</b>	<b>17 092 808</b>
Résultat exercice				(9 487 979)	(9 487 979)		(9 487 979)
Augmentation de capital	793 355	37 176 404			37 969 759		37 969 759
Paiements fondés sur des actions				921 780	921 780		921 780
Actions propres			14 470	(20 440)	(5 970)		(5 970)
Dividendes					-		-
<b>Capitaux propres au 31/12/2007</b>	<b>3 115 474</b>	<b>96 985 387</b>	<b>(108 223)</b>	<b>(53 502 240)</b>	<b>46 490 398</b>	<b>-</b>	<b>46 490 398</b>

TABLEAU DE FLUX DE TRÉSORERIE NETTE CONSOLIDÉ

	31/12/2007	31/12/2006
<b>Résultat net consolidé</b>	<b>(18 248 871)</b>	<b>(13 165 345)</b>
+/- Dotations nettes aux amortissements et provisions (à l'exclusion de celles liées à l'actif circulant)	669 048	242 605
-/+ Gains et pertes latents liés aux variations de juste valeur	32 287	6 740
+/- Charges et produits calculés liés aux stock-options et assimilés	1 794 518	1 151 115
-/+ Autres produits et charges calculés <sup>(1)</sup>	(1 426 655)	21 703
-/+ Plus-et moins-values de cession	21 147	9 411
-/+ Profits et pertes de dilution		
+/- Quote-part de résultat liée aux sociétés mises en équivalence		
- Dividendes (titres non consolidés)		
<b>Capacité d'autofinancement après coût de l'endettement financier net et impôt</b>	<b>(17 158 526)</b>	<b>(11 733 771)</b>
+ Coût de l'endettement financier net	(573 234)	
+/- Charge d'impôt (y compris impôts différés)		
<b>Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôt</b>	<b>(17 731 760)</b>	<b>(11 733 771)</b>
- Impôts versé		
+/- Variation du BFR lié à l'activité (y compris dette liée aux avantages au personnel)	11 183 071	(440 070)
<b>FLUX NET DE TRÉSORERIE GÉNÉRÉ PAR L'ACTIVITÉ</b>	<b>(6 548 689)</b>	<b>(12 173 841)</b>
- Décaissements liés aux acquisitions d'immobilisations corporelles et incorporelles	(418 293)	(220 232)
+ Encaissements liés aux cessions d'immobilisations corporelles et incorporelles	1	125
- Décaissements liés aux acquisitions d'immobilisations financières (titres non consolidés)	(121 589)	(55 739)
+ Encaissements liés aux cessions d'immobilisations financières (titres non consolidés)		36 604
+/- Incidence des variations de périmètre		
+ Dividendes reçus (sociétés mises en équivalence, titres non consolidés)		
+/- Variation des prêts et avances consentis		150 000
+ Subventions d'investissement reçues		
+/- Autres flux liés aux opérations d'investissement		
<b>FLUX NET DE TRÉSORERIE LIÉ AUX OPÉRATIONS D'INVESTISSEMENT</b>	<b>(539 881)</b>	<b>(89 242)</b>
+ Sommes reçues des actionnaires lors d'augmentations de capital		
• versées par les actionnaires de la Société mère	44 099 875	1 441 920
• versées par les minoritaires des sociétés intégrées		
+ Sommes reçues lors de l'exercice des stock-options		
-/+ Rachats et reventes d'actions propres	(129 370)	(17 745)
- Dividendes mis en paiement au cours de l'exercice		
• dividendes versés aux actionnaires de la Société mère		
• dividendes versés aux minoritaires de sociétés intégrées		
+ Encaissements liés aux nouveaux emprunts		
- Remboursements d'emprunts (y compris contrats de location financement)		(696 000)
- Intérêts financiers nets versés (y compris contrats de location financement)	573 234	
+/- Autres flux liés aux opérations de financement <sup>(1)</sup>	1 225 977	(4 554)
<b>FLUX NET DE TRÉSORERIE LIÉ AUX OPÉRATIONS DE FINANCEMENT</b>	<b>45 769 716</b>	<b>723 621</b>
+/- Incidence des variations des cours des devises		
<b>VARIATION DE LA TRÉSORERIE NETTE</b>	<b>38 681 146</b>	<b>(11 539 462)</b>
Trésorerie initiale	17 574 412	29 113 873
<b>TRÉSORERIE FINALE</b>	<b>56 255 558</b>	<b>17 574 412</b>

(1) voir annexe note 9.6 page 72.

### Note 1 : Événements et transactions significatifs

BioAlliance Pharma SA est une *specialty pharma* dédiée aux infections opportunistes, cancer et sida, qui développe et commercialise des produits innovants répondant aux enjeux de résistance médicamenteuse.

#### 1.1 INFORMATION CONCERNANT L'ACTIVITÉ DE L'EXERCICE

##### › Obtention du prix et lancement du Loramyc® en France

Dans la foulée de l'obtention en octobre 2006 de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de son produit Loramyc®, premier antifongique buccal mucoadhésif indiqué pour le traitement des candidoses oropharyngées du patient immunodéprimé, la Société a signé début juin avec le Comité économique des produits de santé (CEPS) la convention de prix fixant à 4 euros le coût de traitement journalier du Loramyc® sur le marché français. Cet accord de prix s'inscrit dans la continuité de l'avis favorable émis par la Haute autorité de santé sur le remboursement de Loramyc® au taux de 65 %. Le prix du Loramyc® a été publié au *Journal officiel* le 17 juillet et le produit a été inscrit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités (hôpitaux et divers services publics).

Le lancement du produit a été effectué le 4 septembre 2007, par l'équipe commerciale d'attachés scientifiques de la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma.

##### › Déploiement commercial en Europe : mise en place de la joint-venture SpeBio

Le 7 mars 2007, BioAlliance Pharma a signé un accord de joint-venture à 50/50 avec SpePharm, une *specialty pharma* dédiée à la promotion de produits innovants à travers l'Europe, notamment dans le domaine de l'oncologie. La filiale commune dénommée SpeBio, mise en place début juin, sera en charge de la commercialisation du Loramyc® dans les pays de l'Union européenne (hors France) une fois les AMM obtenues dans chaque pays à l'issue de la procédure européenne de reconnaissance mutuelle.

Selon les termes du contrat de joint-venture, BioAlliance Pharma recevra jusqu'à 29,5 millions d'euros de la part de SpePharm :

- d'une part au moyen d'une souscription au capital de 5 millions d'euros en actions nouvelles émises par BioAlliance Pharma. Cet apport en numéraire a été reçu par la Société sur le premier semestre ;
- d'autre part une somme de 24,5 millions d'euros sous forme de revenus de licence, dans le cadre d'un contrat établi entre BioAlliance Pharma et SpeBio. Un paiement initial de 3 millions d'euros a été reçu à la signature de l'accord avec SpePharm.

##### › Déploiement commercial aux Etat-Unis : signature d'un accord de licence exclusif avec PAR Pharmaceutical

Le 3 juillet 2007, BioAlliance Pharma a signé un accord de licence exclusif avec PAR Pharmaceutical, Société spécialisée dans le développement, la fabrication et la commercialisation de médicaments génériques ainsi que de thérapeutiques innovantes, pour la commercialisation de Loramyc® aux États-Unis.

En contrepartie de cette licence, BioAlliance recevra jusqu'à 65 millions de dollars, sous forme d'un paiement initial, de paiements additionnels liés à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis et à des performances de ventes, ainsi que des redevances sur le chiffre d'affaires du produit.

Conformément à cet accord, 15 millions de dollars ont été versés à la signature, soit environ 11 millions d'euros.

##### › Levée de fonds de 40 millions d'euros

Début août 2007, BioAlliance Pharma a finalisé une levée de fonds par voie de placement privé faisant usage de l'autorisation votée par l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 24 avril 2007. Le produit brut de l'émission s'élève à 40 millions d'euros, représentant 3 131 020 actions nouvelles placées au prix de 12,79 euros. Cette augmentation de capital a été réservée à 32 investisseurs qualifiés (sociétés ou fonds gestionnaires d'épargne collective) intervenant dans le secteur pharmaceutique et/ou biotechnologique.

##### › Acquisition du droit de commercialisation de la Pafuramide® pour l'Europe

Le 3 décembre 2007, BioAlliance Pharma a signé un accord de licence exclusive avec Immtech Pharmaceuticals couvrant le droit à la commercialisation en Europe pour la pafuramide maléate. Ce produit est développé par Immtech dans la pneumocystose pulmonaire et dans la tripanosomiase humaine africaine.

En contrepartie de cette licence, Immtech a reçu un paiement initial de 3 millions de dollars, soit environ 2 millions d'euros.

Fin décembre 2007, Immtech a annoncé la suspension par la FDA (Food and Drug Administration) d'un essai clinique de Phase III en cours sur le produit, en raison de valeurs anormales relevées sur certains patients. Après investigation Immtech a décidé fin février 2008 l'arrêt du développement du produit.

##### › Poursuite des développements cliniques

Au cours de l'année, plusieurs avancées importantes ont été enregistrées dans les programmes de développement clinique de la Société.

BioAlliance Pharma a poursuivi son essai clinique pivot de Phase III aux États-Unis pour son produit Loramyc®. La Société a finalisé le recrutement des patients en novembre 2007 et prévoit un dépôt du dossier auprès de la FDA courant 2008.

L'essai clinique de phase II-III concernant doxorubicine Transdrug® dans le cancer primitif du foie, démarré en décembre 2006, s'est également poursuivi en Europe.

En parallèle, la Société a démarré son essai clinique de Phase III concernant aciclovir Lauriad® dans l'herpès labial, en Europe et en Australie. Cet essai s'est étendu aux États-Unis en novembre 2007.

#### › Contrat de liquidité

Un contrat de liquidité a été signé le 2 janvier 2007 entre BioAlliance Pharma et CM-CIC Securities pour un montant de 250 000 euros, en remplacement du contrat conclu avec ING Securities Bank et résilié le 31 décembre 2006. Son objectif est de favoriser la liquidité des transactions et la régularité des cotations du titre.

#### › Nouveau siège social

Fin 2007, BioAlliance Pharma a décidé d'ouvrir son siège européen afin de regrouper l'ensemble de ses équipes sur un seul site situé au 49, boulevard du général Martial-Valin, 75015 Paris. À cet effet, un contrat de bail a été signé en novembre 2007 et des travaux d'aménagement ont été entrepris. Le changement de siège social a été entériné le 7 janvier 2008 et le déménagement des équipes est prévu au 1<sup>er</sup> trimestre 2008.

## 1.2 ÉVÉNEMENTS POSTÉRIEURS À LA CLÔTURE

Aucun événement postérieur à la clôture pouvant avoir un impact significatif sur les comptes n'est à signaler.

## Note 2 : Principes, règles et méthodes comptables

Les états financiers consolidés sont présentés en euros.

La date de clôture des comptes consolidés est fixée au 31 décembre de chaque année. Les comptes individuels incorporés dans les comptes consolidés sont établis à la même date et concernent la même période.

Les comptes consolidés au 31 décembre 2007 ainsi que les notes annexes correspondantes ont été arrêtés par le Directoire de BioAlliance Pharma le 27 février 2008.

### 2.1 BASE DE PRÉPARATION DES ÉTATS FINANCIERS

BioAlliance Pharma a préparé ses comptes consolidés pour la période du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2007 en conformité avec le référentiel IFRS, tel qu'adopté dans l'Union européenne.

Les états financiers sont préparés selon la convention du coût historique, à l'exception des actifs financiers évalués à

leur juste valeur. L'établissement des états financiers selon les principes IFRS nécessite d'effectuer des estimations et de formuler des hypothèses qui affectent les montants et les informations fournies dans les états financiers. Les résultats réels peuvent s'avérer sensiblement différents de ces estimations en fonction d'hypothèses ou de conditions différentes et le cas échéant, une analyse de sensibilité peut être mise en œuvre si elle présente un caractère significatif. Les postes concernés sont l'estimation des indemnités de retraites et l'évolution des avantages aux salariés relatifs aux plans de stock-options.

Les méthodes comptables adoptées sont cohérentes avec celles de l'exercice précédent au 31 décembre 2006, à l'exception des changements présentés aux paragraphes ci-dessous.

Les nouveaux principes comptables, appliqués pour l'élaboration des comptes consolidés au 31 décembre 2007 sont détaillés ci-après.

#### **Nouveaux textes applicables au 31 décembre 2007**

Les nouvelles normes, amendements de normes existantes et interprétations suivantes sont d'application obligatoire pour l'exercice ouvert le 1<sup>er</sup> janvier 2007 :

- › amendement IAS 1 : présentation des Etats financiers. Ce texte requiert que le Groupe présente de nouvelles informations permettant aux utilisateurs des états financiers d'évaluer les objectifs, politiques et procédures de gestion du capital du Groupe. Ces informations figurent en Note 6 de la présente Annexe.
- › IFRS 7 : instruments financiers – Informations à fournir. Ce texte requiert que les notes annexes permettent aux utilisateurs des états financiers d'évaluer le caractère significatif des instruments financiers du Groupe ainsi que la nature et l'étendue des risques liés à ces instruments financiers.
- › IFRIC 7 : application de l'approche du retraitement dans le cadre d'IAS 29 information financière dans les économies hyperinflationnistes : modalités pratiques de retraitement des états financiers selon IAS 29, information financière dans les économies hyperinflationnistes. Cette interprétation s'applique à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2007 et ne s'applique pas au Groupe.
- › IFRIC 8 : champ d'application d'IFRS 2. Cette interprétation s'applique à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2007. Le Groupe a appliqué cette interprétation par anticipation dans ses comptes consolidés clos le 31 décembre 2006.
- › IFRIC 9 : réévaluation des dérivés incorporés. Cette interprétation s'applique à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2007 et ne s'applique pas au Groupe.
- › IFRIC 10 : information financière intermédiaire et pertes de valeur. Cette interprétation précise qu'aucune reprise de dépréciation n'est possible lorsqu'une entreprise a, à l'occasion de ses comptes intermédiaires, comptabilisé une perte de valeur sur un écart d'acquisition, un

instrument de capitaux propres non côté ou un actif financier comptabilisé au coût.

### **Textes non encore applicables**

Les états financiers du Groupe au 31 décembre 2007 n'intègrent pas les éventuels impacts des normes publiées par l'Union européenne au 31 décembre 2007 mais dont l'application n'est obligatoire qu'à compter des exercices ouverts postérieurement au 31 décembre 2007.

➤ IFRIC 11: IFRS 2 – Group and Treasury share transactions. Publiée en novembre 2006 et d'application obligatoire aux exercices ouverts à compter du 1<sup>er</sup> mars 2007, cette interprétation confirme le traitement à appliquer dans certains cas particuliers d'avantages accordés aux employés des différentes entités d'un Groupe.

➤ Norme IFRS 8: Operating Segments. Publiée en novembre 2006 et d'application obligatoire aux exercices ouverts à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2009, cette norme est appelée à remplacer les actuelles dispositions d'IAS 14.

BioAlliance mène actuellement des analyses sur les conséquences pratiques de ces textes et leur application dans ses comptes. BioAlliance n'a pas l'intention d'appliquer ces textes par anticipation de leur date d'application obligatoire.

### **Options ouvertes par le référentiel comptable international et retenues par BioAlliance**

Certaines normes comptables internationales prévoient des options en matière d'évaluation et de comptabilisation des actifs et passifs. Dans ce cadre notamment, BioAlliance a choisi d'enregistrer, au titre des avantages postérieurs à l'emploi, les écarts actuariels constatés depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2005 selon la méthode du corridor, qui prévoit l'étalement et l'enregistrement en résultat des écarts excédant 10 % du plus haut entre la valeur de l'engagement et la valeur des actifs de couverture sur la durée d'activité résiduelle des personnels composant l'engagement.

## **2.2 PÉRIMÈTRE DE CONSOLIDATION**

Le périmètre de consolidation comprend les sociétés suivantes, étant entendu qu'aucune cession n'est envisagée dans les douze prochains mois :

➤ Laboratoires BioAlliance Pharma, Société par actions simplifiée, détenue à 100 % par la Société BioAlliance Pharma. Laboratoires BioAlliance Pharma est consolidée en intégration globale depuis l'exercice 2006.

➤ SpeBio BV, Société de droit néerlandais établie à Amsterdam, Pays-Bas, détenue à 50 %, conjointement avec la Société SpePharm BV. SpeBio a été constituée le 31 mai 2007 et est consolidée en intégration proportionnelle pour la première fois au titre de l'exercice 2007.

Les transactions intragroupes et les soldes sur les opérations entre les sociétés du Groupe ont été éliminés.

Les méthodes comptables des filiales ont été alignées sur celles du Groupe.

## **2.3 INFORMATION SECTORIELLE**

Agissant sur un seul secteur d'activité, BioAlliance n'est pas tenue de fournir une information sectorielle. L'ensemble des actifs, passifs, charges et produits sont affectés à l'unique secteur d'activité de BioAlliance.

## **2.4 CONVERSION DES OPÉRATIONS EN DEVISES**

Les transactions libellées en monnaies étrangères sont converties en euros en utilisant les taux de change en vigueur aux dates des transactions.

À la clôture, les liquidités et les créances et dettes d'exploitation en devises sont converties en euros sur la base du dernier cours de change de l'exercice. Les pertes et les gains latents résultant de cette conversion sont comptabilisés en résultat de l'exercice.

## **2.5 ACTIFS NON COURANTS**

### **2.5.1 IMMOBILISATIONS INCORPORELLES (IAS 38)**

➤ Logiciels

Les coûts liés à l'acquisition des licences de logiciels sont inscrits à l'actif sur la base des coûts encourus pour acquérir et pour mettre en service les logiciels concernés.

Les logiciels sont amortis sur une période de douze mois en mode linéaire, ce qui correspond à la durée d'utilité estimée.

➤ Brevets

Les brevets créés par BioAlliance sont comptabilisés en charges conformément au traitement des frais de recherche.

En application des critères de la norme IAS 38, les brevets acquis à titre onéreux par BioAlliance sont immobilisés et amortis. La durée d'amortissement généralement retenue par BioAlliance est de dix ans, ce qui correspond à la durée d'utilité estimée.

➤ Frais de recherche et de développement

Les frais de recherche sont systématiquement comptabilisés en charges.

Les frais de développement sont immobilisés lorsque les conditions requises par IAS 38 sont remplies. La Société considère que les six critères édictés par la norme IAS 38 ne sont remplis qu'à partir de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché.

### › Accords de licence

Les accords de licence par lesquels le Groupe acquiert d'un tiers la licence sur les droits de commercialisation d'un produit sur un certain territoire comportent généralement un paiement à la signature, divers paiements complémentaires conditionnés à l'atteinte d'objectifs réglementaires et commerciaux, ainsi que des redevances sur le chiffre d'affaires.

Ces accords de licence concernant en général des produits en cours de développement clinique, les sommes payées à la signature représentent une participation au financement des dépenses de R&D et à ce titre, elles sont comptabilisées en charge en totalité sur l'exercice au cours duquel le contrat a été signé.

## 2.5.2 IMMOBILISATIONS CORPORELLES (IAS 16)

Conformément à la norme IAS 16, les immobilisations corporelles sont comptabilisées au coût d'acquisition diminué du cumul des amortissements et des pertes de valeur. L'amortissement pour dépréciation est déterminé selon le mode linéaire.

Les durées d'amortissement les plus généralement retenues sont les suivantes :

Matériel et outillage	5 ans
Installations spécialisées	5 ans
Installations générales	10 ans
Matériel de bureau et informatique	4 ans
Mobilier	5 ans

## 2.5.3 DÉPRÉCIATIONS D'ACTIFS

Lorsque leur durée d'utilité est définie, les immobilisations incorporelles sont amorties sur leur durée d'utilisation attendue par le Groupe. Lorsque leur durée d'utilité est indéfinie, elles ne sont pas amorties mais soumises à des tests annuels de perte de valeur.

Les immobilisations corporelles font l'objet d'un test de perte de valeur dès l'apparition d'un indice de perte de valeur.

## 2.6 ACTIFS FINANCIERS

Les actifs financiers inclus dans le champ d'application d'IAS 39 sont classés, selon le cas, en actifs financiers à la juste valeur par le biais du compte de résultat, en prêts et créances, en placements détenus jusqu'à leur échéance ou en actifs financiers disponibles à la vente. Lors de leur comptabilisation initiale, les actifs financiers sont évalués à leur juste valeur, majorée, dans le cas des investissements qui ne sont pas comptabilisés à la juste valeur par le biais du compte de résultat, des coûts de transaction directement imputables.

Le Groupe détermine la classification de ses actifs financiers lors de leur comptabilisation initiale et, lorsque

cela est autorisé et approprié, revoit cette classification à chaque clôture annuelle.

Les actifs financiers non courants incluent des immobilisations financières, à savoir notamment :

- › des SICAV de trésorerie ayant fait l'objet de nantissement ;
- › des dépôts et cautionnements correspondant essentiellement aux loyers ;
- › et la partie « en espèces » du contrat de liquidités lié au rachat d'actions propres (note 5.1).

Ils comprennent également des autres actifs financiers non courants correspondant aux créances sur crédit d'impôt recherche (part à plus d'un an).

Les actifs financiers courants incluent les créances clients et comptes rattachés, les autres actifs courants et la trésorerie et équivalents de trésorerie :

- › les autres actifs courants comprennent les créances correspondant au Crédit d'impôt recherche (part à moins d'un an) ;
- › la trésorerie comprend les liquidités en comptes courants bancaires ;
- › les équivalents de trésorerie comprennent des SICAV de trésorerie et fonds communs de placement à faible volatilité et mobilisables à tout moment ne présentant pas de risque de liquidité.

Ces actifs sont comptabilisés en fonction de leur nature, sur la base des règles suivantes :

- › les placements détenus jusqu'à leur échéance enregistrés au coût amorti.

Il n'existe pas à ce jour ce type de placement dans le Groupe.

- › les actifs à la juste valeur par le résultat.

Les actifs financiers à la juste valeur par le biais du compte de résultat comprennent les instruments financiers désignés comme étant évalués à la JV par le biais du compte de résultat dès leur comptabilisation initiale, conformément aux conditions d'application de l'option juste valeur qui peut trouver à s'appliquer à des éléments qui sont gérés, et dont la performance est évaluée, sur la base de la juste valeur.

Ce poste comprend les liquidités en comptes courants bancaires et les parts d'OPCVM de trésorerie, qui sont mobilisables ou cessibles à très court terme et ne présentent pas de risque significatif de perte de valeur en cas d'évolution des taux d'intérêt.

Ces actifs sont classés au bilan sous la rubrique *Trésorerie et équivalents de trésorerie*.

Ces actifs financiers sont comptabilisés à leur juste valeur sans déduction des coûts de transaction qui pourraient être

encourus lors de leur vente. Les gains et pertes, réalisés ou latents, liés au changement de juste valeur de ces actifs sont inscrits au compte de résultat en *Produits de trésorerie et d'équivalents de trésorerie*.

#### › les prêts et créances

Les prêts et créances sont des actifs financiers non dérivés, à paiements déterminés ou déterminables, qui ne sont pas cotés sur un marché actif. Après leur comptabilisation initiale, les prêts et créances sont évalués suivant la méthode du coût amorti en appliquant la méthode du taux d'intérêt effectif, diminué le cas échéant d'un montant de dépréciation.

Ce poste comprend les dépôts et cautionnements s'agissant des actifs non courants, et les Créances commerciales (créances clients et autres actifs courants) s'agissant des actifs courants.

Les créances commerciales sont enregistrées initialement à leur juste valeur, y compris les coûts marginaux internes et externes directement attribuables à la transaction. Elles font l'objet d'une actualisation lorsque leur ancienneté est supérieure à un an. L'écart entre la juste valeur et le montant comptabilisé au bilan est imputé en compte de résultat.

Ces actifs peuvent faire l'objet d'une dépréciation s'il existe une indication objective de perte de valeur. Le montant de la perte est égal à la différence entre la valeur comptable de l'actif et la valeur actualisée des flux de trésorerie futurs estimés (hors pertes de crédit futures qui n'ont pas été encourues), actualisée au taux d'intérêt effectif d'origine (c'est-à-dire au taux d'intérêt effectif calculé lors de la comptabilisation initiale).

La valeur comptable de l'actif est réduite via l'utilisation d'un compte de dépréciation. La perte de valeur est comptabilisée en résultat et est réversible si la valeur recouvrable était amenée à évoluer favorablement dans le futur : si le montant de la dépréciation diminue au cours d'un exercice ultérieur, et si cette diminution peut être objectivement liée à un événement survenu après la comptabilisation de la dépréciation, la perte de valeur précédemment comptabilisée doit être reprise pour autant que la valeur comptable de l'actif ne devienne pas supérieure au coût amorti à la date de reprise de la dépréciation.

S'agissant des créances commerciales, une perte de valeur est constatée, lorsque les flux de règlement attendus estimés à la clôture de l'exercice sont inférieurs à la valeur comptable. L'analyse du risque est effectuée au cas par cas en tenant compte de critères tels que la situation financière du client (probabilité de faillite ou difficultés financières significatives), l'ancienneté de la créance ou l'existence d'un litige.

#### › les actifs financiers disponibles à la vente

Les actifs financiers disponibles à la vente sont des actifs financiers non dérivés qui sont désignés comme étant disponibles à la vente ou qui ne sont classés dans aucune

des trois catégories précédentes. Après comptabilisation initiale, les actifs financiers disponibles à la vente sont évalués à la juste valeur et les gains et pertes y afférents sont comptabilisés directement en capitaux propres. Lorsqu'un actif disponible à la vente est décomptabilisé ou doit faire l'objet d'une dépréciation, le profit ou la perte cumulé(e) précédemment comptabilisé(e) en capitaux propres est enregistré(e) en résultat.

## 2.7 STOCKS

Les stocks sont évalués au plus bas de leur coût ou de la valeur nette de réalisation.

Le coût est déterminé à l'aide de la méthode du coût moyen pondéré. Le coût des produits finis et des travaux en cours englobe les coûts des matières premières, les coûts directs et les frais généraux de production.

## 2.8 AUTRES ACTIFS COURANTS

Les autres actifs courants sont évalués à leur juste valeur.

## 2.9 PAIEMENTS EN ACTIONS (IFRS 2)

Les Bons de souscription de parts de Créateur d'entreprise (BCE) et les Options de Souscription d'actions (SO) attribués au personnel et qui ne sont acquis qu'au-delà du 1<sup>er</sup> janvier 2005 font l'objet d'une évaluation en date d'attribution conformément à la norme IFRS 2, afin de donner lieu à la comptabilisation d'une charge au compte de résultat. L'évaluation est faite selon la méthode Black & Scholes.

## 2.10 PASSIFS NON COURANTS

### 2.10.1 ENGAGEMENTS ENVERS LES SALARIÉS (IAS 19)

#### › Engagements de retraite

Les engagements de retraite sont comptabilisés en provision pour risques et charges. Conformément à la norme IAS 19, la méthode d'évaluation actuarielle retenue est la méthode d'évaluation rétrospective qui s'appuie sur les principales hypothèses suivantes :

- un taux d'actualisation ;
- un taux d'inflation ;
- un taux d'augmentation des salaires ;
- un taux de rotation du personnel.

Cette méthode permet de déterminer la valeur actuelle des prestations sur la base des services rendus par le salarié à la date d'évaluation.

#### › Autres engagements envers les salariés

Les autres engagements envers les salariés, notamment ceux relatifs aux médailles du travail font l'objet d'une évaluation et sont comptabilisés en provision s'ils présentent un caractère significatif.

## 2.10.2 PROVISIONS

Les provisions correspondent aux engagements résultant de litiges et risques divers, dont l'échéance et le montant sont incertains, auxquels le Groupe peut être confronté dans le cadre de ses activités. Une provision est comptabilisée lorsque le Groupe a une obligation juridique ou implicite envers un tiers résultant d'un événement passé dont il est probable ou certain qu'elle provoquera une sortie de ressources au bénéfice de ce tiers, sans contrepartie au moins équivalente attendue de celui-ci, et que les sorties futures de liquidités peuvent être estimées de manière fiable.

## 2.11 PASSIFS COURANTS

Les passifs courants sont évalués à leur juste valeur.

## 2.12 CHIFFRE D'AFFAIRES

Le chiffre d'affaires du Groupe comprend les revenus de ventes de produits pharmaceutiques, les revenus générés par les accords de licence, ainsi que des facturations de prestations de services.

Les ventes de produits sont reconnues en chiffre d'affaires lors du transfert au client des risques et avantages liés à la propriété et sur la base du prix prévu dans le contrat de vente.

Les accords par lesquels le Groupe licencie à un tiers les droits de commercialisation d'un ou plusieurs produits de son portefeuille comportent généralement un paiement à la signature, divers paiements complémentaires conditionnés à l'atteinte d'objectifs réglementaires et commerciaux, ainsi que des redevances sur le chiffre d'affaires.

Conformément à la norme IAS 18 :

- les paiements dus au titre de la signature d'un contrat de licence, assimilables à des redevances payées en une

seule fois, sont initialement comptabilisés en produits constatés d'avance et étalés sur la durée du contrat ou une durée plus courte, en fonction de l'implication du Groupe ou des spécificités du contrat ;

- les paiements ultérieurs liés à la réalisation d'une condition sont immédiatement comptabilisés en autres produits au cours de l'exercice où ils sont reçus par le Groupe.

Les redevances perçues sont enregistrées en produits en fonction des chiffres d'affaires réalisés sur la période par les partenaires et des taux de redevances contractuels.

## 2.13 IMPÔTS DIFFÉRES

Un impôt différé actif est constaté pour le report en avant de pertes fiscales et de crédits d'impôt non utilisés dans le cas où il est probable de disposer de bénéfices imposables futurs sur lesquels ces pertes fiscales et crédits d'impôt non utilisés pourront être imputés.

Un impôt différé passif est comptabilisé pour toutes les différences temporelles imposables.

## Note 3 : Immobilisations incorporelles

### 3.1 FRAIS DE RECHERCHE ET DE DÉVELOPPEMENT

Les frais de Recherche et de Développement engagés sur l'exercice 2007 ont été comptabilisés en charge pour un montant de 11 864 801 euros.

Depuis l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché de Loramyc® pour la France, aucun frais de développement significatif n'a été engagé sur ce produit pour le territoire concerné et en conséquence, il n'y a pas eu d'immobilisation de frais de développement sur l'exercice.

## 3.2 BREVETS

(En euros)	01/01/2007	Augmentation	Diminution	31/12/2007
Valeur brute	233 979	10 000		243 979
Amortissements	(124 639)	(16 110)		(140 749)
<b>Valeur nette des brevets</b>	<b>109 340</b>	<b>(6 110)</b>	-	<b>103 230</b>

## 3.3 LOGICIELS

(En euros)	01/01/2007	Augmentation	Diminution	31/12/2007
Valeur brute	140 294	45 024		185 318
Amortissements	(132 959)	(36 062)		(169 023)
<b>Valeur nette des logiciels</b>	<b>7 335</b>	<b>8 962</b>	-	<b>16 295</b>

### 3.4 PERTE DE VALEUR

Aucune immobilisation incorporelle n'a eu à supporter de perte de valeur et aucune dépréciation n'a donc été effectuée au 31 décembre 2007.

## Note 4 : Immobilisations corporelles

### 4.1 VARIATION DU POSTE

(En euros)	01/01/2007	Augmentation	Diminution	31/12/2007
Valeur brute	915 825	759 189	30 302	1 644 713
Amortissements	(493 245)	(171 680)	(1 382)	(663 543)
Subvention d'investissement			367 000	(367 000)
<b>Valeurs nettes des immobilisations corporelles</b>	<b>422 580</b>	<b>587 509</b>	<b>395 920</b>	<b>614 170</b>

La variation des immobilisations corporelles est essentiellement due à des acquisitions de divers matériels de laboratoire et de recherche, de matériel informatique ainsi que d'autres agencements et équipements. Les immobilisations en cours sont relatives aux travaux d'aménagement du nouveau siège social de la Société et représentent 619 188 euros, subventionnés par le bailleur à hauteur de 367 000 euros. Une dépréciation accélérée des immobilisations corporelles non conservées dans le cadre du déménagement a été constatée pour un montant de 36 831 euros.

### 4.2 PERTE DE VALEUR

Aucune immobilisation corporelle n'a eu à supporter de perte de valeur et aucune dépréciation n'a donc été effectuée au 31 décembre 2007.

## Note 5 : Autres actifs

### 5.1 IMMOBILISATIONS FINANCIÈRES

(En euros)	01/01/2007	Augmentation	Diminution	Réactualisation en juste valeur	31/12/2007
Autres titres immobilisés	42 011			1 364	43 375
Dépôts et cautionnements	43 041	121 589		(33 651)	130 979
Contrat de liquidité <sup>(1)</sup>					-
• Actions propres		108 223	(108 223)		-
• Actions espèces		120 630			120 630
<b>Valeur nette des Immobilisations financières</b>	<b>85 052</b>	<b>350 441</b>	<b>(108 223)</b>	<b>(32 287)</b>	<b>294 984</b>

#### 5.1.1 AUTRES TITRES IMMOBILISÉS

L'impact de la juste valeur des titres immobilisés correspondant à des SICAV de trésorerie ayant fait l'objet de nantissement, est une amélioration du résultat de 1 364 euros.

#### 5.1.2 DÉPÔTS ET CAUTIONNEMENTS

La forte augmentation de ce poste s'explique par le versement d'un dépôt de garantie de 118 000 euros suite à la signature d'un contrat de bail pour les nouveaux locaux au 49, Bd du général Martial-Valin 75015 Paris en date du 15 novembre 2007. Ce contrat remplacera les baux actuels qui seront résiliés au 31 mars 2008.

L'actualisation des dépôts et cautionnements a conduit à constater une minoration du résultat de 33 651 euros.

## 5.2 AUTRES ACTIFS NON COURANTS

(En euros)	01/01/2007	Augmentation	Diminution	31/12/2007
Valeur autres actifs non courants	-	1 904 835		1 904 835

Les autres actifs non courants représentent la part à plus d'un an du crédit d'impôt recherche (CIR), relative aux exercices 2005 à 2007. En application de la norme IAS 20, ce poste n'a pas fait l'objet d'une actualisation à la clôture de l'exercice.

Conformément à la norme IAS 1, le CIR au titre de 2007 d'un montant de 1 086 207 euros a été présenté en diminution des postes de charges et produits en fonction de leur nature, comme suit :

(En euros)	31/12/2007	31/12/2006
Diminution du poste personnel	302 208	141 535
Diminution des charges externes	794 641	213 975
Diminution des amortissements	35 711	14 098
Diminution des subventions	(46 353)	(9 640)
<b>Total Crédit impôt recherche</b>	<b>1 086 207</b>	<b>359 968</b>

## 5.3 STOCKS ET ENCOURS

La valeur totale des stocks est de 211 529 euros et se décomposent de la façon suivante :

- › les stocks de matières premières représentent 26 941 euros.
- › les stocks d'encours représentent :
  - montant brut : 40 466 euros ;
  - provision pour dépréciation : 21 192 euros ;
  - montant net : 19 274 euros.
- › les stocks de marchandises représentent 165 314 euros.

## 5.4 CRÉANCES CLIENTS

(En euros)	31/12/2007	< 1 an	> 1 an	31/12/2006
Clients et comptes rattachés nets	455 447	455 447		185 895

Les créances clients se rapportent essentiellement à des prestations de service facturées à la Société Eurofins-VirAlliance Inc. et aux créances relatives à la vente du Loramyc®.

## 5.5 AUTRES CRÉANCES

(En euros)	31/12/2007	< 1 an	> 1 an	31/12/2006
Personnel et comptes rattachés	(801)	(801)		
Crédit impôt recherche	672 053	672 053	-	2 149 101
IFA	-	-		1 125
Autres créances fiscales	1 417 833	1 417 833		901 496
Autres créances	814 385	814 385		88 023
Charges constatées d'avance	769 919	769 919		1 075 274
<b>Valeur nette des autres créances</b>	<b>3 673 388</b>	<b>3 673 388</b>	<b>-</b>	<b>4 215 020</b>

La part à moins d'un an du Crédit d'impôt recherche, à hauteur de 672 053 euros, est relative à l'exercice 2003 et 2004.

Au 31 décembre 2006, la part du Crédit d'impôt recherche à plus d'un an était de 1 201 070 euros.

Les autres créances fiscales sont relatives à de la TVA déductible ainsi qu'à un remboursement de TVA demandé pour un montant de 606 000 euros. Les charges constatées d'avance correspondent pour l'essentiel à des prestations de sous-traitance dans le cadre des essais cliniques de Phase III, ainsi qu'à des dépenses d'assurance.

## 5.6 VALEURS MOBILIÈRES DE PLACEMENT

L'impact de la juste valeur des liquidités de BioAlliance Pharma est une amélioration du résultat à hauteur de 776 269 euros, ce qui porte le total des valeurs mobilières de placement à 56 210 656 euros.

## Note 6 : Capitaux propres

### 6.1 CAPITAL SOCIAL

#### 6.1.1 COMPOSITION DU CAPITAL SOCIAL

Valeur nominale des actions	0,25 euro
Droits et privilèges attachés aux actions	Néant
Actions propres	11 157
Actions réservées pour une émission dans le cadre d'options	Néant

#### 6.1.3 ÉVOLUTION DE LA COMPOSITION DU CAPITAL SOCIAL

	Nominal	Nb actions	€
Actions entièrement libérées au 31 décembre 2006	0,25	8 676 343	2 169 086
Directoire du 2 mai 2007 <sup>(1)</sup>	0,25	551 203	137 801
Directoire du 20 août 2007 <sup>(2)</sup>	0,25	3 194 548	798 637
Directoire du 4 janvier 2008 <sup>(3)</sup>	0,25	39 800	9 950
<b>Actions entièrement libérées au 31/12/2007</b>	<b>0,25</b>	<b>12 461 894</b>	<b>3 115 473,50</b>

(1) En date du 2 mai, le Directoire a constaté une augmentation de capital de 137 800,75 euros, correspondant aux émissions d'actions suivantes :

- une émission de 390 931 actions pour un montant en nominal de 97 732,75 euros. Cette augmentation de capital à personne dénommée a été souscrite en totalité par la Société SpePharm, conformément à l'accord de joint-venture signé le 7 mars 2007 et après approbation de l'assemblée générale extraordinaire du 24 avril 2007.
- une émission de 160 272 actions pour un montant en nominal de 40 068 euros, résultant de l'exercice de 40 068 BCE et BSA entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 30 avril 2007. Le capital a ainsi été porté à 2 306 886,50 euros divisé en 9 227 546 actions.

(2) En date du 20 août, le Directoire a constaté une augmentation de capital de 798 637 euros, correspondant aux émissions d'actions suivantes :

- une émission de 63 528 actions de 0,25 euro chacune, résultant de l'exercice de 15 882 BCE et BSA entre le 2 mai et le 31 juillet 2007.
- une émission de 3 131 020 actions pour un montant en nominal de 782 755 euros. Cette augmentation de capital a été souscrite par des investisseurs qualifiés sur décision du Directoire en date du 26 juillet 2007. Le capital a ainsi été porté à 3 105 523,50 euros divisé en 12 422 094 actions.

- (3) Le Directoire du 4 janvier 2008 a constaté une augmentation de capital de 9 950 euros au 31 décembre 2007, correspondant à l'émission de 39 800 actions de 0,25 euro chacune, résultant de l'exercice de 9 950 BCE et BSA entre le 1<sup>er</sup> août et le 31 décembre 2007. Le capital a ainsi été porté à 3 115 473,50 euros divisé en 12 461 894 actions.

### 6.1.2 POLITIQUE DE GESTION DU CAPITAL

Depuis son démarrage en 1997, le Groupe a financé sa croissance au moyen de levées de fonds privés et publics. Le Groupe a notamment levé 30 millions d'euros lors de son introduction sur le marché Euronext Paris en décembre 2005, et plus récemment 40 millions d'euros à l'occasion d'un placement privé finalisé en août 2007. Les capitaux propres représentent donc la source privilégiée de financement du Groupe et leur gestion doit permettre au Groupe de disposer d'un niveau de trésorerie suffisant pour financer sa croissance, notamment à court terme pendant les années où il ne générera pas encore de ventes suffisantes pour couvrir ses dépenses de développement.

Le Groupe souhaite également fidéliser des actionnaires à long terme qui accompagneront le Groupe dans son développement international, en proposant un modèle économique garantissant une croissance élevée et rapide. Afin de réduire la volatilité du titre, le Groupe a aussi mis en place un contrat de liquidité avec un partenaire de premier plan.

Enfin, le Groupe entend fidéliser son personnel par des attributions régulières d'options de souscription d'actions ou d'actions gratuites.

### 6.1.4 ACTIONS PROPRES

Conformément à la norme IAS 32 §33, le montant des actions propres a été porté en déduction des capitaux propres, pour un montant de 108 223 euros. Le malus sur les rachats d'actions acquises dans le cadre du contrat de liquidité signé avec CM-CIC Securities, d'un montant de 21 147 euros au 31 décembre 2007, a également été déduit des capitaux propres en application de la norme.

## 6.2 PAIEMENTS EN ACTIONS

Les paramètres de calcul permettant l'évaluation selon la méthode de Black & Scholes des attributions de BCE et d'options de souscription d'actions faites sur l'année 2007 sont détaillés ci-dessous. L'intégralité des informations concernant les plans de BCE, BSA et options de souscription d'actions attribués par le Groupe est jointe en Note 14 de cette annexe.

L'assemblée générale extraordinaire du 16 mai 2006, dans sa dixième résolution, a conféré au Directoire l'autorisation d'émettre 90 000 bons de souscription. Les Directoire en date du 9 juin et 13 décembre 2006 ont déjà émis et

attribués respectivement 46 000 et 14 000 BSA-K. En conséquence, le Directoire du 10 octobre 2007 a décidé d'émettre les 30 000 BSA-K restants.

L'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 16 mai 2006, dans sa neuvième résolution, a conféré au Directoire l'autorisation de consentir, pendant les périodes autorisées par la loi, un nombre maximum de 630 000 options donnant droit chacune à une action. Le Directoire a attribué 169 000 options de souscription d'actions de la façon suivante :

- le Directoire du 5 avril 2007 a attribué 114 000 options de souscription d'actions au prix de 12,55 euros, assortis de règles de conditions d'acquisition des droits ;
- le Directoire du 10 octobre 2007 a consenti 55 000 options de souscription d'actions au prix de 11,18 euros, assorties de règles de conditions d'acquisition des droits.

Par ailleurs, les Directoires du 2 juillet 2007 et du 10 octobre 2007 ont constaté l'annulation de plein droit de 20 000 options de souscription du fait du départ de la Société de leurs titulaires avant la date d'acquisition définitive de la 1<sup>re</sup> tranche.

La valorisation des stock-options et BSA attribués en 2007 est résumée ci-après :

#### Options de souscription d'actions

Date d'attribution	10/10/2007	05/04/2007
Nombre d'options	55 000	114 000
Date d'exercice estimée	10/10/2012	05/04/2012
Prix d'exercice (en euros)	11,18	12,55
Volatilité	65 %	62 %
Taux de dividende	0 %	0 %
Taux sans risque	4,26 %	4,05 %
Charge totale (en euros)	351 369	764 133
Prix unitaire (en euros)	6,39	6,70
Charge sur l'exercice (en euros)	41 176	294 068

Étant donné que la Société n'est cotée que depuis décembre 2005, la volatilité a été évaluée sur 5 ans à partir d'un échantillon de sociétés comparables.

## BSA

Date d'attribution	10/10/2007
Nombre d'options	30 000
Date d'exercice estimée	10/10/2012
Prix d'exercice (en euros)	11,18
Volatilité	65 %
Taux de dividende	0 %
Taux sans risque	4,26 %
Charge totale (en euros)	191 656
Prix unitaire (en euros)	6,39
Charge sur l'exercice (en euros)	36 141

### Récapitulatif général des bons et options attribués

	Charge totale	Charge sur 2007
Attribution de BSA et BCE du 30/01/2006	715 961	69 884
Attribution de BCE du 24/03/2006	287 037	76 344
Attribution de BSA du 09/06/2006	308 268	101 084
Attribution de BSA du 13/12/2006	85 166	47 956
Attribution de SO du 30/10/2006	2 366 341	1 127 865
Attribution de SO du 5/04/2007	764 134	294 068
Attribution de SO du 10/10/2007	351 368	41 176
Attribution de BSA du 10/10/2007	191 657	36 141
<b>TOTAL</b>	<b>5 069 932</b>	<b>1 794 518</b>

## Note 7 : Passifs non courants

### 7.1 PROVISIONS

(En euros)	01/01/2007	Dotations	Reprises	31/12/2007
IFA	1 125		1 125	-
Engagements retraite	76 931	169 036		245 967
Provision perte de change	2 389	10 131	12 520	-
Provision litige	97 266	347 232	43 880	400 618
<b>Total provisions pour risques et charges non courantes</b>	<b>177 711</b>	<b>526 399</b>	<b>57 525</b>	<b>646 585</b>

L'utilisation effective de la provision est de 4 125 euros.

La nature des provisions pour litige concerne d'anciens salariés et des fournisseurs.

#### ► Engagements de retraite (IAS 19)

La provision pour engagements de retraite s'élève à 245 967 euros contre 76 931 euros en 2006, cette augmentation étant due en partie au changement de convention collective opéré par la Société en octobre 2007 (convention collective des entreprises du médicament, précédemment convention collective des industries chimiques). L'impact au 31 décembre 2007 est une diminution du résultat de 169 036 euros.

Les hypothèses actuarielles retenues ont été les suivantes :

Convention collective	CNN des entreprises du médicament
Âge de départ en retraite	65 ans à l'initiative du salarié
Date de calcul	31/12/2007
Table de mortalité	INSEE 2002-2004 H/F
Taux d'actualisation	5,25 %
Taux de revalorisation des salaires	4 %
Taux de turnover	Par structure d'âge <sup>(1)</sup>
Taux de charges sociales	46 % pour BioAlliance et 44 % pour Laboratoires

(1) Au 31 décembre 2007, le taux de turnover appliqué pour les salariés de 16 à 35 ans est de 13 %, de 6,7 % pour les salariés de 36 à 45 ans et de 3 % de 46 à 49 ans. Au-delà, la probabilité de départ reste nulle.

## 7.2 AUTRES DETTES NON COURANTES

Ce poste correspond exclusivement aux subventions ANVAR, remboursables sous certaines conditions. Elles ne font l'objet d'aucune actualisation.

À la suite du constat d'échec commercial partiel d'un des programmes, un abandon de créance en faveur de la Société BioAlliance a été effectué pour un montant de 95 961 euros.

## Note 8 : Passifs courants

### 8.1 FOURNISSEURS ET COMPTES RATTACHÉS

Aucune actualisation n'a été pratiquée dans la mesure où elles ne présentent pas d'antériorité supérieure à 1 an.

(En euros)	31/12/2007	31/12/2006
<b>Fournisseurs et comptes rattachés</b>	<b>4 918 842</b>	<b>1 187 591</b>

La forte augmentation des dettes fournisseurs est essentiellement liée à l'accroissement des dépenses de développement (études cliniques).

### 8.2 AUTRES PASSIFS

(En euros)	31/12/2007	31/12/2006
Dettes sociales	1 046 791	853 335
Dettes fiscales	208 780	153 831
Autres dettes	9 853 915	8 656
<b>Autres dettes</b>	<b>11 109 486</b>	<b>1 015 823</b>

Les autres dettes au 31 décembre 2007 comprennent essentiellement des revenus de licence différés à hauteur de 9 629 362 euros.

La reconnaissance en chiffre d'affaires des paiements initiaux reçus de la filiale SpeBio et de PAR Pharmaceutical a été étalée :

- sur une période de 10 ans, à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2007 pour l'accord SpeBio. Au 31 décembre, la quote-part du Groupe (50 % du total soit un montant de 1 500 milliers d'euros) a été comptabilisée pour 1 350 milliers d'euros en produit constaté d'avance et 150 milliers d'euros en chiffre d'affaires.
- Sur une période fixée à 2 ans, à compter du 1<sup>er</sup> juillet 2007 pour l'accord PAR Pharmaceutical. Au 31 décembre 2007, 8 279 milliers d'euros en produit constaté d'avance et 2 760 milliers d'euros en chiffre d'affaires.

## Note 9 : Produits et charges opérationnels

### 9.1 CHIFFRE D'AFFAIRES

(En euros)	31/12/2007	31/12/2006
Chiffre d'affaires	3 529 333	459 834

Le chiffre d'affaires comprend pour l'essentiel une quote-part des paiements reçus à la signature des accords SpeBio et PAR Pharmaceutical pour un montant total de 2 909 789 euros, ainsi que le revenu des ventes du produit Loramyc® et des prestations de services facturées à la Société Eurofins-VirAlliance, Inc.

### 9.2 AUTRES PRODUITS

Après retraitement des subventions publiques non remboursables reçues au cours de l'exercice réaffectées en diminution des postes de charges (subventions de la Communauté européenne d'un montant total de 295 945 euros), les autres produits s'établissent comme suit :

(En euros)	31/12/2007	31/12/2006
Autres produits	(8 016)	15 345

### 9.3 CHARGES DE PERSONNEL

Les charges de personnel se décomposent comme suit :

(En euros)	31/12/2007	31/12/2006
Salaires	3 890 174	3 191 186
Charges	1 752 307	1 452 400
Avantages au personnel (IFRS 2)	1 794 518	1 151 115
Crédit impôt recherche imputé	(302 208)	(141 535)
Subventions d'exploitation Imputées	(76 997)	(89 714)
Autres retraitements	-	(28 366)
<b>Total charges de personnel</b>	<b>7 057 794</b>	<b>5 535 086</b>
Effectif	71	67

### 9.4 CHARGES EXTERNES

Les charges externes sont essentiellement composées des postes suivants :

(En euros)	31/12/2007	31/12/2006
Honoraires	5 084 669	3 980 613
Sous-traitance scientifique	6 908 406	1 851 463
Crédit impôt recherche imputé	(794 641)	(215 547)
<b>Total</b>	<b>11 198 434</b>	<b>5 616 529</b>

### 9.5 DOTATIONS AUX PROVISIONS

Le montant des écarts de change comptabilisés dans le compte de résultat est de 2 933 euros.

## 9.6 AUTRES PRODUITS ET CHARGES D'EXPLOITATION

(En euros)	31/12/2007	31/12/2006
Prime SpeBio	1 500 000	
Accord Immtech – Paiement à la signature	(2 047 788)	
Autres	(7 753)	(21 474)
<b>Total</b>	<b>(555 541)</b>	<b>(21 474)</b>

La prime SpeBio à hauteur de 1,5 millions d'euros représente l'écart entre la valeur des titres SpeBio, détenus par BioAlliance Pharma, et la quote-part du Groupe dans la situation nette de SpeBio. Cette différence, comptabilisée en produit par assimilation à la situation visée au paragraphe 56 de la norme IFRS 3, provient de l'augmentation de capital de SpeBio réservée à SpePharm au travers de laquelle cette Société a versé un montant initial de 3 millions d'euros.

### Note 10 : Autres produits financiers

Le coût de l'endettement financier net correspond essentiellement, comme en 2006, aux plus-values de cession des valeurs mobilières de placement utilisées par la Société.

## Note 12 : Résultat par action

### 12.1 RÉSULTAT NET PAR ACTION

(En euros)	31/12/2007	31/12/2006
Résultat net attribuable aux porteurs de capitaux ordinaires de BioAlliance	(18 248 872)	(13 165 345)
Nombre d'actions ordinaires	12 461 894	8 676 343
Nombre d'actions propres	11 157	
<b>Résultat net par action</b>	<b>(1,46)</b>	<b>(1,52)</b>

### 12.2 RÉSULTAT DILUÉ PAR ACTION

Le calcul du résultat dilué par action ne tient pas compte des options et bons qui pourraient avoir un effet antidilutif du fait de la perte de l'exercice.

## Note 13 : Engagements hors bilan

### 13.1 OPTIONS DE SOUSCRIPTIONS

Dans le cadre du contrat conclu avec la Société Eurofins-VirAlliance (EVI) en date du 20 octobre 2005 relatif à la cession de licences (anciennement exploitées par VirAlliance, filiale de BioAlliance Pharma dissoute en 2005), la Société BioAlliance s'est vue octroyer des stock-options EVI exerçables entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 30 juin 2009. Le prix d'exercice de ces stock-options sera déterminé sur la base

## Note 11 : Impôt différé

Bien que le Groupe BioAlliance dispose de déficits à hauteur de 55 millions d'euros au 31 décembre 2007 (dont 3,6 millions d'euros provenant de la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma), aucun impôt différé actif n'a été constaté dans la mesure où la Société n'est pas en mesure de pouvoir récupérer à court terme cet actif d'impôt.

des comptes de la Société EVI clos au 31 décembre 2008. L'exercice des stock-options pourrait intervenir plus tôt, dans le cas où la Société EVI procéderait à une opération de fusion ou de consolidation avec une Société autre que BioAlliance. Il est également précisé que la Société BioAlliance Pharma ne posséderait à terme pas plus de 40 % du capital social de la Société EVI.

### 13.2 CONTRATS DE LOCATION SIMPLE (IAS 17)

La Société a conclu un nouveau contrat de location immobilière correspondant à son siège social situé 31/49 boulevard du général Martial-Valin, 75015 Paris. La charge future minimum est la suivante :

< 1 an	entre 1 et 5ans	> 5 ans
764 358	2 375 014	2 325 534

### **13.3 DROIT INDIVIDUEL À LA FORMATION**

Compte tenu des incertitudes liées aux modalités d'évaluation de la provision sur le DIF et du caractère non significatif de celle-ci, ce passif n'a pas été enregistré dans les comptes. Il a été considéré comme un passif éventuel.

Le nombre d'heures acquises par les salariés du Groupe s'élève à 1 198 heures au 31 décembre 2007.

### **13.4 PASSIF ÉVENTUEL DANS LE CADRE D'UN CONTRAT AVEC UN TIERS**

Dans le cadre d'un contrat conclu avec un consultant impliqué dans la négociation des accords de partenariat conclus avec la Société, il a été prévu le versement d'honoraires spécifiques. Ces honoraires sont calculés sur la base du montant total des accords signés et ils sont payés au consultant au moment où BioAlliance reçoit ou verse les paiements d'étape prévus aux contrats. Étant donné que ces paiements sont soumis à la réalisation de conditions suspensives, le montant des honoraires futurs au 31 décembre 2007 ne peut pas être évalué de manière fiable.

# Note 14 : Bilan des BSA/BCE/SO au 31 décembre 2007

## Récapitulatif des BSA/BCE au 31 décembre 2007

Type	Date d'émission	BSA ou BSCPE autorisés	BSA ou BSCPE attribués	Bénéficiaires	BSA ou BSPCE en circulation au 31/12/06
<b>BSA – A</b>	14/04/2003 Résolution #48	6 600	6 600	Membres du conseil scientifique	5 450
<b>BCE – C</b>	14/04/2003 Résolution #49	38 400	38 400	Dirigeants et salariés	29 050 <sup>(1)</sup>
<b>BCE – D</b>	14/04/2003 Résolution #50	75 360	75 360	Fondateurs	75 360
<b>BCE – E</b>	14/04/2003 Résolution #51	30 144	30 144	Dirigeants	20 096
<b>BCE &amp; BSA – H</b>	14/04/2003 Résolution #52	75 359	73 859 <sup>(2)</sup>	Salariés	7 709 BSA 9 655 BCE 17 364 <sup>(3)</sup>
<b>BSA – B</b>	17/03/2004 Résolution # 3	15 000	15 000	Membres du Conseil de surveillance	11 100
<b>BCE – F</b>	19/07/2004 Résolution #5	5 420	5 420	Fondateurs	5 420
<b>BCE &amp; BSA – I</b>	19/07/2004 Résolution #6	5 420	0 <sup>(5)</sup>	Salariés	0
<b>BCE – G</b>	19/07/2004 Résolution #7	114 157	114 157	Cadres dirigeants	76 106 <sup>(6)</sup>
<b>BCE &amp; BSA – J</b>				Dirigeants	103 297 <sup>(8)</sup>
	07/11/2005 Résolution #10	161 000	137 394 <sup>(7)</sup>	Salariés membres du Conseil de surveillance	0 dont 56 709 <sup>(9)</sup>
<b>BSA – K</b>	16/05/2006 Résolution #10	90 000	90 000 <sup>(11)</sup>	Membres du Conseil de surveillance et conseil scientifique	60 000 dont 11 500 <sup>(12)</sup>
<b>TOTAL BONS</b>					403 243 dont 296 655 + 11 500 <sup>(14)</sup>
<b>TOTAL ACTIONS</b>					

(1) Après exercice et déduction de 7 350 BSPCE annulés pour départ des salariés.

(2) Après déduction de 1 500 BSPCE non attribués et annulés le 22 septembre 2005.

(3) Après exercice et déduction de 18 450 BSPCE annulés pour départ des salariés.

(4) Après annulation de 650 BCE-H pour cause de départ de salariés.

(5) Non attribués – Annulés.

(6) Après exercice et déduction de 6 918 BSPCE annulés pour départ des salariés.

(7) Après déduction de 23 606 bons non attribués et annulés par le Directoire du 24 mars 2006.

(8) Après déduction de 15 900 BCE annulés par le Directoire du 2 janvier 2007 (11 250 + 4 650).

(9) Seuls 56 709 de ces bons étaient susceptibles d'être exercés au 31 décembre 2006 compte tenu de leurs règles de vesting.

(10) Seuls 57 025 de ces bons sont susceptibles d'être exercés au 31 décembre 2007 compte tenu de leurs règles de vesting.

(11) Les BSA-K ont fait l'objet de 2 attributions en 2006 + 1 le 10 octobre 2007. Un bon donne droit à une action.

(12) Seuls 11 500 de ces bons étaient susceptibles d'être exercés au 31 décembre 2006 compte tenu de leurs règles de vesting.

(13) Seuls 26 500 de ces bons sont susceptibles d'être exercés au 31 décembre 2007 compte tenu de leurs règles de vesting.

(14) 296 655 bons donnant chacun droit à 4 actions et 11 500 bons donnant chacun droit à 1 action sont susceptibles d'être exercés au 31 décembre 2006 compte tenu de leurs règles de vesting.

(15) 251 468 bons donnant chacun droit à 4 actions et 26 500 bons donnant chacun droit à 1 action sont susceptibles d'être exercés au 31 décembre 2007 compte tenu de leurs règles de vesting.

## Récapitulatif des options d'actions au 31 décembre 2007

Désignation du plan	Date d'attribution (Directoire)	Nombre d'options autorisées	Nombre d'options attribuées	Bénéficiaires	Acquisition par tranche de 25 % à compter du...
<b>SO (2006) 1</b>	30/10/2006		352 000	Dirigeants et salariés	30/10/2007
<b>SO (2006) 2</b>	05/04/2007		114 000	salariés	05/04/2008
<b>SO (2006) 3</b>	10/10/2007		55 000	salariés	10/10/2008
<b>TOTAL</b>		630 000	521 000		

(1) Annulés pour départ d'un salarié avant acquisition définitive. Constat par le Directoire du 2 juillet 2007.

(2) Annulés pour départ de 2 salariés avant acquisition définitive. Constat par le Directoire du 10 octobre 2007.

<b>BSA ou BSCPE exercés entre le 01/01/07 et le 31/12/07</b>	<b>BSA ou BSCPE en circulation au 31/12/07</b>	<b>Actions pouvant être souscrites en tenant compte des annulations et du vesting</b>	<b>Prix de souscription par action en euros</b>	<b>Date d'expiration</b>
2 000	3 450	13 800	2,455	13/04/2008
26 600	2 450	9 800	2,455	13/04/2008
0	75 360	301 440	2,455	13/04/2008
0	20 096	80 384	2,455	13/04/2008
4 750 BSA 4 585 BCE	2 959 BSA 4 420 BCE <sup>(4)</sup>	11 836 BSA 17 680 BCE	2,455	13/04/2008
9 335	8 029	29 516		
0	11 100	44 400	4,093	16/03/2009
0	5 420	21 680	4,093	18/07/2009
0	0	0	4,093	18/07/2009
6 918	69 188	276 752	4,093	18/07/2009
	82 250		10,640	07/11/2010
3 750 (J3) + 17 297 (J4)	0 dont 57 025 <sup>(10)</sup>	228 100	6,140	07/11/2010
0	46 000 14 000 30 000 dont 26 500 <sup>(13)</sup>	26 500	12,51 11,80 11,18	09/06/2011 13/12/2011 10/10/2012
	366 693			
65 900	dont 251 468 + 26 500 <sup>(15)</sup>	1 005 872 + 26 500		
263 600 actions créées		1 032 372		

<b>Nombre d'options annulées</b>	<b>Options en circulation au 31/12/07</b>	<b>Options pouvant être souscrites en tenant compte des annulations et du vesting</b>	<b>Prix de souscription par action en euros</b>	<b>Date d'expiration</b>
10 000 <sup>(1)</sup>	342 000	85 500	12,74	30/10/2011
10 000 <sup>(2)</sup>	104 000		12,55	05/04/2012
0	55 000		11,18	10/10/2012
20 000	501 000	85 500		

## Note 15 : Rémunérations des mandataires sociaux

Mandataires (quelle que soit la durée du mandat pendant l'exercice)	Rémunérations versées et avantages de toutes natures					
	Rémunérations brutes en euros			BSA- BCE et SO Attributions	Avantages en nature en euros	Total en euros
	fixe	variable	exceptionnelle			
<b>Mme Anne-Marie Dominique Costantini</b>					Assurance perte emploi	
Versées en N-1	178 377		5 200	15 000 BCE + 60 000 SO (25 % acquis oct. 2007)	4 781	188 358
Versées en N	200 004	26 000	1 700		4 382	232 086
<b>M. Gilles Avenard</b>					Assurance perte emploi	
Versées en N-1	173 379			15 000 BCE + 60 000 SO (25 % acquis oct. 2007)	4 781	178 160
Versées en N	190 008	24 700			4 781	219 489
<b>M. Jean-Claude Deschamps</b>		Comités				
Versés en N-1	35 000	6 000	24 000 <sup>(1)</sup>	10 000 + 20 000 BSA		65 000
Versées en N au titre de N-1	15 000	6 000	6 000	N/A	N/A	27 000
Versées en N au titre de N	60 000	6 000				66 000
<b>M. François Sarkozy</b>		Comités				
Versés en N-1	13 500	9 000		5 000 + 20 000 BSA		22 500
Versées en N au titre de N-1	4 500	3 000	N/A		N/A	7 500
Versées en N au titre de N	18 000	6 000				24 000
<b>M. Georges Hibon</b>						
Versés en N-1	N/A	N/A	N/A	14 000 BSA	N/A	N/A
Versées en N au titre de N-1	1 500	N/A	4 000 (observateur)			5 500
Versées en N au titre de N	18 000					18 000
<b>Auriga Partners, représentée par Bernard Daugeras</b>	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
<b>ING Belgique, représentée par Denis Biju-Duval</b>	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

BioAlliance Pharma a mis en place un mode de rémunération des membres du Conseil de surveillance par jetons de présence, applicable à compter de l'exercice 2007.

L'Assemblée générale du 24 avril 2007 a fixé le montant des jetons de présence à répartir entre les membres du Conseil de surveillance pour l'exercice en cours à 140 000 euros.

Le Conseil de surveillance du 19 juillet 2007, sur propositions du comité des rémunérations en date du 13 juin 2007, a réparti les jetons de présence entre ses membres indépendants.

Le montant des indemnités retraites des mandataires sociaux s'élève à 153 175 euros.

## 4.2 COMPTES SOCIAUX DE BIOALLIANCE PHARMA SA

### COMPTES SOCIAUX DE L'EXERCICE CLOS AU 31 DÉCEMBRE 2007

#### BILAN ACTIF

	31/12/2007 (12 mois)	31/12/2006 (12 mois)
<b>Immobilisations incorporelles</b>		
Concessions et brevets, droits similaires	103 230	109 340
Fonds commercial <sup>(1)</sup>		
Autres immobilières incorporelles	16 295	7 333
<b>Immobilisations corporelles</b>		
Terrains		
Constructions		
Installations techniques et outillage industriel	128 072	103 787
Autres immobilisations corporelles	226 385	300 385
Immobilisations en cours	619 188	18 409
<b>Immobilisations financières<sup>(2)</sup></b>		
Participations	120 000	100 000
Autres titres immobilisés	149 970	41 747
Prêts		
Autres immobilisations financières	288 596	46 377
<b>Total actif immobilisé</b>	<b>1 651 736</b>	<b>727 378</b>
<b>Stocks et encours</b>		
Matières premières, approvisionnements	26 941	20 360
Encours de production (biens et services)	19 274	41 747
Produits intermédiaires et finis		
Marchandises		
<b>Avances et acomptes versés sur commandes</b>		
<b>Créances<sup>(3)</sup></b>	<b>694 761</b>	<b>454 261</b>
Clients et comptes rattachés	305 686	660 455
Autres créances	8 471 115	3 552 840
<b>Valeurs mobilières de placement</b>		
Actions propres		132 255
Autres titres	55 349 347	17 321 595
<b>Disponibilités</b>	<b>6 745</b>	<b>1 069</b>
Charges constatées d'avance <sup>(3)</sup>	733 647	1 045 274
<b>Total actif circulant</b>	<b>65 607 515</b>	<b>23 229 856</b>
Écart de conversion actif	7 235	2 389
<b>TOTAL ACTIF</b>	<b>67 266 486</b>	<b>23 959 622</b>
(1) Dont droit au bail		
(2) Dont à moins d'un an (brut)	319 792	
(3) Dont à plus d'un an (brut)	1 904 835	1 201 070

## BILAN PASSIF

	31/12/2007 (12 mois)	31/12/2006 (12 mois)
Capital social	3 115 474	2 169 086
Prime d'émission, de fusion	96 985 385	53 831 899
Réserves		
Réserve légale		
Réserves réglementées		
Autres réserves		
Report à nouveau	(36 000 163)	(24 977 702)
Résultat de l'exercice	(15 721 589)	(11 022 461)
Subventions d'investissement	367 000	
<b>Total capitaux propres</b>	<b>48 746 107</b>	<b>20 000 822</b>
Produits des émissions de titres participatifs		
Avances conditionnées	350 000	599 084
Autres fonds propres		
<b>Total autres fonds propres</b>	<b>350 000</b>	<b>599 084</b>
Provisions pour risques	7 235	2 389
Provisions pour charges	280 618	98 391
<b>Total provisions pour risques et charges</b>	<b>287 853</b>	<b>100 780</b>
Emprunts obligataires convertibles		
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	16 670	55 454
Emprunts et dettes financières divers		
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	5 642 049	2 308 240
Dettes fiscales et sociales	1 108 471	884 395
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		
Autres dettes	8 656	10 790
Produits constatés d'avance	11 104 767	
<b>Total dettes</b>	<b>17 880 614</b>	<b>3 258 879</b>
Écarts de conversion passif	1 913	58
<b>TOTAL PASSIF</b>	<b>67 266 486</b>	<b>23 959 622</b>
(1) Dont à plus d'un an <sup>(a)</sup>	5 159 786	3 258 879
(1) Dont à moins d'un an <sup>(a)</sup>	12 720 828	
(2) Dont concours bancaires courants et soldes créditeurs de banque	6 853	48 744
(3) Dont emprunts participatifs	1 904 835	1 201 070

(a) À l'exception des avances et acomptes reçus sur commandes en cours.

## COMPTE DE RÉSULTAT

	31/12/2007 (12 mois)	31/12/2006 (12 mois)
Ventes de marchandises		
Production vendue (biens)		
Production vendue (services)	1 153 066	826 676
<b>Chiffre d'affaires net</b>	<b>1 153 066</b>	<b>826 676</b>
Production stockée	(1 281)	41 747
Production immobilisée		
Subventions d'exploitation	295 944	180 806
Reprise sur provisions et transferts de charges	32 966	45 375
Autres produits	3 120 731	1 047
<b>Total Produits d'exploitation</b>	<b>4 601 426</b>	<b>1 095 650</b>
Achats de marchandises		
Achats de matières premières et autres approvisionnements	149 783	205 233
Variation de stock	(6 581)	(20 360)
Autres achats et charges externes	14 289 304	7 881 160
Impôts, taxes et versements assimilés	350 983	188 356
Salaires et traitements	3 275 570	2 978 149
Charges sociales	1 492 593	1 362 762
Dotations aux amortissements sur immobilisations	223 357	142 951
Dotations aux provisions sur actif circulant	21 192	30 913
Autres charges	2 167 532	2 661
<b>Total charges d'exploitation</b>	<b>21 963 733</b>	<b>12 771 824</b>
<b>Résultat d'exploitation</b>	<b>(17 362 306)</b>	<b>(11 676 174)</b>
<i>Produits financiers</i> de participations	82 813	2 630
<i>Produits financiers</i> d'autres valeurs mobilières et créances de l'actif immobilisé <sup>(3)</sup>	6 261	
Autres intérêts et produits assimilés <sup>(3)</sup>	91 172	
Reprises sur dépréciations, provisions et transfert de charges	5 285	
Différences positives de change	105 402	9 444
Produits nets sur cessions valeurs mobilières de placements	381 408	441 189
<b>Total produits financiers</b>	<b>672 341</b>	<b>453 262</b>
Dotations aux amortissements et aux provisions	10 131	2 389
Intérêts et charges assimilés	413	5 436
Différence négative de change	11 783	13 494
<b>Total charges financières</b>	<b>22 327</b>	<b>21 319</b>
<b>Résultat financier</b>	<b>650 014</b>	<b>431 943</b>

## COMPTE DE RÉSULTAT (SUITE)

	31/12/2007 (12 mois)	31/12/2006 (12 mois)
<b>Résultat courant avant impôts</b>	<b>(16 712 292)</b>	<b>(11 244 231)</b>
Produits exceptionnels sur opérations de gestion	17 507	11 980
Produits exceptionnels sur opérations en capital	112 804	125
Reprise sur provisions et transferts de charges	42 005	
<b>Total produits exceptionnels</b>	<b>172 316</b>	<b>12 105</b>
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	1 206	25 882
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	38 259	27 156
Dotation aux amortissements et provisions	227 232	97 266
<b>Total charges exceptionnelles</b>	<b>266 697</b>	<b>150 304</b>
<b>Résultat exceptionnel</b>	<b>(94 381)</b>	<b>(138 199)</b>
Participation des salariés aux fruits de l'expansion		
Impôts sur les bénéfices	(1 085 083)	(359 968)
<b>Total des produits</b>	<b>5 446 084</b>	<b>1 561 018</b>
<b>Total des charges</b>	<b>21 167 673</b>	<b>12 583 479</b>
<b>Bénéfice ou perte</b>	<b>(15 721 589)</b>	<b>(11 022 461)</b>
(a) Y compris :		
- Redevance de crédit-bail mobilier		
- Redevance de crédit-bail immobilier		
(1) Dont produits afférents à des exercices antérieurs		7 165
(2) Dont charges afférents à des exercices antérieurs		2 626
(3) Dont produits concernant les entités liées	82 813	2 630
(4) Dont intérêts concernant les entités liées		

## 1 PRINCIPES ET MÉTHODES COMPTABLES

Les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2007 ont été élaborés et présentés conformément aux dispositions du Code de commerce et du Plan comptable général, dans le respect du principe de prudence et de l'indépendance des exercices et en présumant la continuité de l'exploitation.

L'évaluation des éléments inscrits en comptabilité a été pratiquée par référence à la méthode dite des coûts historiques. Les méthodes d'évaluation retenues pour cet exercice n'ont pas été modifiées par rapport à l'exercice précédent.

### 1.1 IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

Les frais de Recherche et de Développement sont directement inscrits en charges.

Les frais de développement peuvent être immobilisés lorsque les conditions suivantes sont simultanément remplies :

- les projets en cause sont nettement individualisés ;
- chaque projet doit avoir à la date d'établissement des comptes de sérieuses chances de réussite technique et de rentabilité commerciale ;
- leur coût peut être distinctement établi.

Ces critères sont considérés comme non remplis tant qu'une autorisation de mise sur le marché n'a pas été obtenue.

Depuis l'exercice 2002, les frais relatifs aux brevets sont comptabilisés en charge.

Les concessions et brevets sont amortis sur une durée de 10 ans en mode linéaire. Les logiciels sont amortis sur une période de 12 mois en mode linéaire.

### 1.2 IMMOBILISATIONS CORPORELLES

La valeur brute des éléments corporels de l'actif immobilisé correspond à la valeur d'entrée des biens dans le patrimoine, compte tenu des frais nécessaires à la mise en état d'utilisation de ces biens, mais à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

L'amortissement pour dépréciation est déterminé selon le mode linéaire. Les durées et méthodes d'amortissement les plus généralement retenues sont les suivantes :

- Matériel et outillage	5 ans
- Installations spécialisées	5 ans
- Installations générales	10 ans
- Matériel de bureau et informatique	4 ans
- Mobilier	5 ans

### 1.3 IMMOBILISATIONS FINANCIÈRES

Les titres de participation ainsi que les autres titres immobilisés sont évalués au prix pour lequel ils ont été acquis, à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

Une provision pour dépréciation est comptabilisée dans le cas où, à la clôture de l'exercice, la valeur vénale serait inférieure à la valeur comptable.

Les sommes mises en jeu dans le cadre d'un contrat de liquidité géré par un Prestataire de services d'investissement (PSI) sont comptabilisées :

- au compte « Autres titres immobilisés » pour les actions propres (la partie investie en actions de la Société) ;
- au compte « Autres immobilisations financières » pour la partie conservée en espèces.

### 1.4 STOCKS ET ENCOURS

Les stocks et encours sont évalués au coût d'achat selon la méthode du coût moyen pondéré.

Une provision pour dépréciation est comptabilisée dans le cas où la valeur vénale est inférieure à la valeur comptable.

### 1.5 CRÉANCES ET DETTES

Les créances et dettes sont évaluées à leur valeur nominale.

Les dettes et les créances en devises étrangères sont comptabilisées au cours du jour de l'opération et sont réévaluées au cours de clôture. Les écarts de change ainsi constatés sont comptabilisés en écarts de conversion. Une provision pour charge est constatée en cas de perte de change latente.

### 1.6 VALEURS MOBILIÈRES DE PLACEMENT

Les valeurs mobilières de placement sont évaluées à leur coût d'acquisition, à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

En cas de cession portant sur un ensemble de titres de même nature conférant les mêmes droits, la valeur d'entrée des titres cédés est estimée selon la méthode PEPS.

### 1.7 DISPONIBILITÉS

Les liquidités disponibles en caisse ou en banque sont évaluées à leur valeur nominale.

### 1.8 ACCORDS DE LICENCE

#### 1.8.1 LICENCES CONSENTIES À DES TIERS

Les accords par lesquels la Société licencie à un tiers le droit de commercialisation d'un ou plusieurs produits de

son portefeuille comportent généralement un paiement à la signature ainsi que des paiements ultérieurs et des redevances sur le chiffre d'affaires. Les paiements ultérieurs sont conditionnels et dépendent de l'atteinte de certains objectifs : enregistrement des produits, mise sur le marché des produits, obtention d'un prix et/ou atteinte de seuils de chiffre d'affaires (performances de ventes).

Les paiements dus au titre de la signature d'un contrat de licence, assimilables à des redevances payées en une seule fois, sont initialement comptabilisés en produits constatés d'avance et étalés sur la durée du contrat ou une durée plus courte, en fonction de l'implication de la Société ou des spécificités du contrat.

En général, les paiements ultérieurs sont liés à la réalisation d'une condition représentant un fait générateur précis. Ils sont immédiatement comptabilisés en autres produits au cours de l'exercice où ils sont reçus par la Société.

### 1.8.2 LICENCES ACQUISES AUPRÈS DE TIERS

Comme dans le cas précédent, les accords de licence par lesquels la Société acquiert d'un tiers la licence sur les droits de commercialisation d'un produit sur un certain territoire comportent un paiement à la signature, divers paiements complémentaires conditionnés à l'atteinte d'objectifs réglementaires ou commerciaux, ainsi que des redevances sur le chiffre d'affaires.

Ces accords de licence concernant en général des produits en cours de développement clinique, les sommes payées à la signature représentent une participation au financement des dépenses de Recherche et de Développement et à ce titre, elles sont comptabilisées en charges en totalité sur l'exercice au cours duquel le contrat a été signé.

## 2 FAITS SIGNIFICATIFS SURVENUS AU COURS DE L'EXERCICE

### 2.1 OBTENTION DU PRIX POUR LE LORAMYC® EN FRANCE

Dans la foulée de l'obtention en octobre 2006 de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de son produit Loramyc® (miconazole Lauriad®), premier antifongique buccal mucoadhésif indiqué pour le traitement des candidoses oropharyngées du patient immunodéprimé, la Société a signé début juin avec le Comité économique des produits de santé (CEPS) la convention de prix fixant à 4 euros le coût de traitement journalier du Loramyc® sur le marché français. Cet accord de prix s'inscrit dans la continuité de l'avis favorable émis par la Haute autorité de santé sur le remboursement de Loramyc au taux de 65 %.

Le prix du Loramyc® a été publié au *Journal officiel* le 17 juillet et le produit a été inscrit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités (hôpitaux et divers services publics).

### 2.2 DÉPLOIEMENT COMMERCIAL EN EUROPE : MISE EN PLACE DE LA JOINT-VENTURE SPEBIO

Le 7 mars 2007, BioAlliance Pharma a signé un accord de joint-venture à 50/50 avec Spepharm, une *specialty pharma* dédiée à la promotion de produits innovants à travers l'Europe, notamment dans le domaine de l'oncologie. La filiale commune dénommée SpeBio, mise en place début juin, est basée aux Pays-Bas et aura pour objectif la commercialisation de Loramyc® en Europe (hors France), une fois les AMM obtenues dans chaque pays à l'issue de la procédure européenne de reconnaissance mutuelle.

Selon les termes du contrat de joint-venture, BioAlliance Pharma recevra jusqu'à 29,5 millions d'euros de la part de Spepharm :

- d'une part, au moyen d'une souscription au capital de 5 millions d'euros en actions nouvelles émises par BioAlliance Pharma. Cet apport en numéraire a été reçu par la Société sur le premier semestre.
- d'autre part, une somme de 24,5 millions d'euros sous forme de revenus de licence, dans le cadre d'un contrat établi entre BioAlliance Pharma et SpeBio. Le paiement initial à la signature de l'accord avec Spepharm, d'un montant de 3 millions d'euros, a été comptabilisé en produit constaté d'avance et étalé sur 10 ans à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2007.

### 2.3 DÉPLOIEMENT COMMERCIAL AUX ÉTAT-UNIS : SIGNATURE D'UN ACCORD DE LICENCE EXCLUSIF AVEC PAR PHARMACEUTICAL

Le 3 juillet 2007, BioAlliance Pharma a signé un accord de licence exclusif avec PAR Pharmaceutical, Société spécialisée dans le développement, la fabrication et la commercialisation de médicaments génériques ainsi que des thérapeutiques innovantes destinées aux marchés de spécialités, pour la commercialisation de Loramyc® aux États-Unis.

En contrepartie de cette licence, BioAlliance recevra jusqu'à 65 millions de dollars, sous forme d'un paiement initial, de paiements additionnels liés à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis et à des performances de ventes, ainsi que des redevances sur le chiffre d'affaires.

Conformément à cet accord, 15 millions de dollars ont été versés à la signature, soit environ 11 millions d'euros. Ce montant a été comptabilisé en produit constaté d'avance et étalé sur 2 ans à compter du 1<sup>er</sup> juillet 2007.

### 2.4 LEVÉE DE FONDS DE 40 MILLIONS D'EUROS

Début août 2007, BioAlliance Pharma a finalisé une levée de fonds par voie de placement privé faisant usage de l'autorisation votée par l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 24 avril 2007. Le produit brut de l'émission s'élève à 40 millions d'euros, représentant 3 131 020 actions nouvelles placées au prix de 12,79 euros.

Cette augmentation de capital a été réservée à 32 investisseurs qualifiés (sociétés ou fonds gestionnaires d'épargne collective) investissant dans le secteur pharmaceutique et/ou biotechnologique.

## 2.5 ACQUISITION DU DROIT DE COMMERCIALISATION DE LA PAFURAMIDE POUR L'EUROPE

Le 3 décembre 2007, BioAlliance Pharma a signé un accord de licence exclusive avec Immtech Pharmaceuticals couvrant les droits de commercialisation en Europe de la pafuramide maléate. Ce produit est développé par Immtech dans la pneumocystose pulmonaire et la tripanosomiase africaine.

En contrepartie de cette licence, Immtech a reçu un paiement initial de 3 millions de dollars, soit environ 2 millions d'euros.

Fin décembre 2007, Immtech a annoncé la suspension par la FDA (Food and Drug Administration) d'un essai clinique de Phase III en cours sur le produit en raison de valeurs anormales relevées chez certains patients.

Après investigation, Immtech a décidé fin février 2008 l'arrêt du développement du produit.

## 2.6 POURSUITE DES DÉVELOPPEMENTS CLINIQUES

Au cours de l'année, plusieurs avancées importantes ont été enregistrées dans le programme de développement clinique de la Société.

BioAlliance Pharma a poursuivi son essai clinique pivot de Phase III aux États-Unis pour son produit Loramyc®. La Société a finalisé le recrutement des patients en novembre 2007 et prévoit un dépôt du dossier auprès de la FDA (Food and Drug Administration) au deuxième semestre 2008.

L'essai clinique de Phase II-III concernant doxorubicine Transdrug® dans le cancer primitif du foie, démarré en décembre 2006, s'est également poursuivi en Europe.

En parallèle, la Société a démarré en mars 2007 son essai clinique de Phase III concernant l'aciclovir Lauriad® dans l'herpès labial en Europe et en Australie. Cet essai a été étendu aux États-Unis en novembre 2007.

## 2.7 CONTRAT DE LIQUIDITÉ

Un contrat de liquidité a été signé le 2 janvier 2007 entre BioAlliance Pharma et CM-CIC Securities pour un montant de 250 000 euros, en remplacement du contrat conclu avec ING Securities Bank et résilié le 31 décembre 2006. Son objectif est de favoriser la liquidité des transactions et la régularité des cotations du titre.

## 2.8 NOUVEAU SIÈGE SOCIAL

Fin 2007, la Société a décidé de regrouper ses équipes sur un seul site au 49, boulevard du général Martial-Valin, 75015 Paris. À cet effet, un contrat de bail a été signé en novembre 2007 et des travaux d'aménagement ont été

entrepris. Le changement de siège social a été entériné le 7 janvier 2008 et le déménagement des équipes est prévu au 1<sup>er</sup> trimestre 2008.

## 3 NOTES SUR LE BILAN

### 3.1 IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

Les immobilisations incorporelles se composent essentiellement des brevets, marques et logiciels acquis par l'entreprise.

Au cours de l'exercice 2007, aucune dépense de Recherche et de Développement n'a été immobilisée.

### 3.2 IMMOBILISATIONS CORPORELLES

Les immobilisations corporelles se composent essentiellement de matériel de laboratoire et de recherche, de matériel informatique ainsi que d'autres agencements et équipements acquis par l'entreprise.

Les immobilisations en cours sont relatives aux travaux d'aménagement du nouveau siège social de la Société.

Une dépréciation accélérée des immobilisations corporelles non conservées dans le cadre du déménagement a été constatée pour un montant de 36 831 euros.

### 3.3 IMMOBILISATIONS FINANCIÈRES

Les titres de participation comprennent :

- › les titres détenus dans la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma pour un montant de 100 000 euros.
- › les titres détenus dans la filiale SpéBio pour un montant de 20 000 euros.

Au 31 décembre 2007, les autres titres immobilisés concernent un nantissement de SICAV contracté le 6 avril 2001 auprès de la banque OBC en garantie d'un bail pour un montant de 41 747 euros.

Dans le cadre du contrat de liquidité avec CM-CIC Securities, le montant des actions propres détenues était de 108 223 euros correspondant à 11 157 actions et les espèces non investies se montaient à 120 630 euros, après déduction des mali de cession depuis le début du contrat.

Sur l'année 2007 : 323 750 actions propres ont été achetées et 312 593 ont été vendues.

L'augmentation des dépôts et cautionnements de 121 589 euros au total, est due en majorité à la signature du contrat concernant les nouveaux locaux.

### 3.4 STOCKS ET ENCOURS

Les stocks de matières premières et d'encours en dépôt chez le sous-traitant Catalent en Allemagne sont liés à la production du Loramyc®.

Les stocks de matières premières représentent 26 941 euros.  
Les stocks d'encours se répartissent de la façon suivante :

- montant brut : 40 466 euros ;
- provision pour dépréciation : 21 192 euros ;
- montant net : 19 274 euros.

### 3.5 AVANCES ET ACOMPTES VERSÉS

Le montant de 694 761 euros correspond à des acomptes versés à des sous-traitants intervenants dans le cadre d'études cliniques et de recherche scientifique.

### 3.6 CLIENTS

Les créances clients représentent un montant de 305 686 euros au 31 décembre 2007 et se décomposent comme suit :

- › créances sur la société Eurofins-VirAlliance : 128 226 euros ;
- › créances sur la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma : 139 916 euros ;
- › créances sur la filiale SpeBio BV : 31 148 euros ;
- › Autres : 6 396 euros.

Le montant des créances douteuses est de 20 379 euros, une provision pour dépréciation est constatée pour ce montant.

### 3.7 AUTRES CRÉANCES

Les autres créances représentent un montant de 8 471 115 euros au 31 décembre 2007 et se décomposent comme suit :

- › créance sur l'État – Crédit d'impôt recherche : 2 576 888 euros ;
- › créances sur l'État – Remboursement de TVA demandé : 471 000 euros ;
- › créance sur bailleur SCI Chevrons : 438 932 euros qui prend en charge une partie des travaux ;
- › avances de trésorerie accordées à la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma : 3 543 884 euros ;
- › avances de trésorerie accordées à la filiale SpeBio : 50 000 euros ;
- › TVA déductible et sur FNP : 762 079 euros ;
- › autres : 628 332 euros.

La créance relative au Crédit d'impôt recherche (CIR) couvre les exercices 2003 à 2007.

### 3.8 CHARGES CONSTATÉES D'AVANCE

Les charges constatées d'avance au 31 décembre 2007 se montent à 733 647 euros et correspondent pour l'essentiel à des prestations de sous-traitance dans le cadre des essais cliniques de Phase III, ainsi qu'à des dépenses de loyer et de marketing.

### 3.9 VALEURS MOBILIÈRES DE PLACEMENT

Les valeurs mobilières de placement se composent de parts de SICAV de trésorerie et de Bons moyen terme négociables acquis pour un montant de 55 349 347 euros, valorisés au 31 décembre 2007 à 56 210 656 euros.

### 3.10 CAPITAUX PROPRES

Entre le 31 décembre 2006 et le 31 décembre 2007, le capital social passe de 2 169 085 euros à 3 115 473,50 euros et les primes passent de 53 831 899 euros à 96 985 385 euros. Ceci est la conséquence d'augmentations de capital en numéraire décrites ci-dessous qui ont conduit à la création d'un total de 3 785 551 actions nouvelles.

- › Opérations constatées par le Directoire du 2 mai 2007

Augmentation de capital de 97 732 euros par émission de 390 931 actions nouvelles au nominal de 0,25 euro. Cette opération a été souscrite en totalité par la Société Spépharm, conformément à l'accord de joint-venture signé le 7 mars 2007 et après approbation par l'assemblée générale extraordinaire du 24 avril 2007.

Augmentation de capital de 40 068 euros par exercice de Bons de Souscription d'Actions (BSA) et de Bons de Créateur d'Entreprise (BCE) qui a donné lieu à l'émission de 160 272 actions nouvelles au nominal de 0,25 euro.

- › Opérations constatées par le Directoire du 20 août 2007

Augmentation de capital de 782 755 euros par émission de 3 131 020 actions nouvelles au nominal de 0,25 euro. Cette opération a été souscrite par des investisseurs qualifiés conformément à l'autorisation de l'assemblée générale extraordinaire du 24 avril 2007.

Augmentation de capital de 15 882 euros par exercice de BSA et BCE qui a donné lieu à l'émission de 63 528 actions nouvelles au nominal de 0,25 euro.

- › Opérations constatées par le Directoire du 4 janvier 2008

Augmentation de capital de 9 950 euros par exercice de BSA et BCE qui a donné lieu à l'émission de 39 800 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,25 euro.

### 3.11 SUBVENTIONS D'INVESTISSEMENT

La subvention d'investissement de 367 000 euros correspond à la prise en charge d'une partie des travaux par le bailleur. L'amortissement débutera lors de la fin des travaux.

### 3.12 PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES

Les provisions pour risques et charges représentent un montant de 287 853 euros.

L'utilisation effective de la provision est de 4 125 euros.

### 3.13 AUTRES FONDS PROPRES

La Société a bénéficié de trois subventions de l'ANVAR, remboursables en plusieurs échéances jusqu'au 31 mars 2010 et dont le solde au 31 décembre 2007 s'établit à 350 000 euros, comme suit :

- › une subvention d'un montant de 266 786 euros attribuée en 1999 concerne le programme de transposition industrielle de doxorubicine Transdrug®. Le solde de cette subvention de 133 392 euros a été totalement remboursée au 31 décembre 2007 ;
- › une subvention attribuée en 2001, d'un montant révisé en 2003 de 145 691 euros concerne le programme de développement du test phénotypique du VIH. Le solde de cette subvention à hauteur de 20 000 euros a été payé en 2007. Cette aide a été totalement remboursée à l'exception d'un montant de 95 961 euros (abandon de créance comptabilisé en produit exceptionnel) en conséquence d'un constat d'échec commercial partiel ;
- › une subvention attribuée en 2004, d'un montant de 350 000 euros concerne le programme clinique de doxorubicine Transdrug®. La totalité de cette subvention a été reçue au 31 décembre 2007.

### 3.14 DETTES

Les dettes fournisseurs passent de 2 308 240 euros au 31 décembre 2006 à 5 642 049 euros au 31 décembre 2007. Cette augmentation est liée aux frais engagés dans le cadre de l'accroissement des dépenses de développements cliniques et de recherche scientifique.

### 3.15 PRODUITS CONSTATÉS D'AVANCE

Les produits constatés d'avance se composent essentiellement de paiements reçus à la signature des accords de licence avec SpeBio et PAR Pharmaceutical dont la constatation en résultat est étalée respectivement sur 10 ans (à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2007) et sur 2 ans (à compter du 1<sup>er</sup> juillet 2007). Le solde au 31 décembre 2007 s'explique comme suit :

- › SpeBio : 2 700 000 euros ;
- › PAR Pharmaceutical : 8 279 362 euros.

## 4 NOTES SUR LE RÉSULTAT

### 4.1 CHIFFRE D'AFFAIRES

Le chiffre d'affaires de l'exercice 2007 d'un montant de 1 153 066 euros se décompose comme suit :

- › vente de produits finis à la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma : 230 748 euros ;
- › prestations de service fournies à la Société Eurofins-VirAlliance : 365 275 euros ;
- › refacturations à la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma : 491 636 euros ;
- › refacturations à la filiale SpeBio : 31 148 euros ;
- › Autres : 34 260 euros.

### 4.2 SUBVENTIONS D'EXPLOITATION

Les subventions d'exploitation s'élèvent à 295 944 euros et sont rapportées au résultat au rythme des dépenses engagées.

### 4.3 AUTRES PRODUITS

Les autres produits se décomposent comme suit :

- › quote-part du paiement à la signature de l'accord de licence avec SpeBio : 300 000 euros ;
- › quote-part du paiement à la signature de l'accord de licence PAR Pharmaceutical : 2 759 789 euros ;
- › Autres : 60 942 euros.

### 4.4 CHARGES D'EXPLOITATION

Les charges d'exploitation passent de 12 771 824 euros au 31 décembre 2006 à 21 963 733 euros au 31 décembre 2007.

Cette évolution est principalement due à l'augmentation des dépenses liées aux programmes de développement clinique, à la fabrication et au lancement du Loramyc®, ainsi qu'à la négociation d'accords de partenariats en Europe et aux États-Unis.

Les autres charges comprennent également le paiement à la signature de l'accord de licence avec la Société Immtech Pharmaceuticals d'un montant de 2 047 782 euros.

### 4.5 RÉSULTAT D'EXPLOITATION

Le résultat d'exploitation est une perte de 17 362 306 euros, à comparer à une perte de 11 676 174 euros au titre du 31 décembre 2006.

#### **4.6 RÉSULTAT FINANCIER**

Le résultat financier correspond principalement aux plus values de cession de SICAV dans le cadre de la gestion des excédents de trésorerie de la Société. Il inclut également des gains de change à hauteur de 105 402 euros et des intérêts créditeurs de 91 172 euros, principalement liés au placement et à la conversion des 15 millions d'euros reçus de PAR Pharmaceutical.

Les produits financiers concernant les avances court terme aux filiales représentent 82 813 euros.

#### **4.7 RÉSULTAT EXCEPTIONNEL**

Le résultat exceptionnel est une perte de 94 381 euros et correspond principalement à des dotations aux provisions pour risques et charges, des régularisations de charges et un malus sur le contrat de liquidité.

#### **4.8 IMPÔTS SUR LES BÉNÉFICES**

La créance d'impôt de 1 085 083 euros correspond au montant du Crédit d'impôt recherche.

Le report du déficit au 31 décembre 2007 est de 51 845 358 euros.

#### **4.9 RÉSULTAT NET**

Le résultat de 2007 est une perte de 15 721 589 euros.



## 5 ENGAGEMENTS HORS BILAN

### 5.1 BSA BCE ET STOCK OPTION

#### Récapitulatif des bons de souscription d'actions au 31 décembre 2007

Type	Date d'émission	BSA ou BSCPE autorisés	BSA ou BSCPE attribués	Bénéficiaires	BSA ou BSPCE en circulation au 31/12/06
<b>BSA - A</b>	14/04/2003 Résolution #48	6 600	6 600	Membres du conseil scientifique	5 450
<b>BCE - C</b>	14/04/2003 Résolution #49	38 400	38 400	Dirigeants et salariés	29 050 <sup>(1)</sup>
<b>BCE - D</b>	14/04/2003 Résolution #50	75 360	75 360	Fondateurs	75 360
<b>BCE - E</b>	14/04/2003 Résolution #51	30 144	30 144	Dirigeants	20 096
<b>BCE &amp; BSA - H</b>	14/04/2003 Résolution #52	75 359	73 859 <sup>(2)</sup>	Salariés	7 709 BSA 9 655 BCE 17 364 <sup>(3)</sup>
<b>BSA - B</b>	17/03/2004 Résolution # 3	15 000	15 000	Membres du Conseil de surveillance	11 100
<b>BCE - F</b>	19/07/2004 Résolution #5	5 420	5 420	Fondateurs	5 420
<b>BCE &amp; BSA - I</b>	19/07/2004 Résolution #6	5 420	0 <sup>(5)</sup>	Salariés	0
<b>BCE - G</b>	19/07/2004 Résolution #7	114 157	114 157	Cadres dirigeants	76 106 <sup>(6)</sup>
<b>BCE &amp; BSA - J</b>	07/11/2005 Résolution #10	161 000	137 394 <sup>(7)</sup>	Dirigeants	103 297 <sup>(8)</sup>
				Salariés Membres du Conseil de surveillance	0 dont 56 709 <sup>(9)</sup>
<b>BSA - K</b>	16/05/2006 #10	90 000	90 000 <sup>(11)</sup>	Membres du Conseil de surveillance et conseil scientifique	60 000 dont 11 500 <sup>(12)</sup>
<b>TOTAL BONS</b>					403 243 dont 296 655 + 11 500 <sup>(14)</sup>

#### TOTAL ACTIONS

(1) Après exercice et déduction de 7 350 BSPCE annulés pour départ des salariés.

(2) Après déduction de 1 500 BSPCE non attribués et annulés le 22 septembre 2005.

(3) Après exercice et déduction de 18 450 BSPCE annulés pour départ des salariés.

(4) Après annulation de 650 BCE-H pour cause de départ de salariés.

(5) Non attribués - Annulés.

(6) Après exercices et déduction de 6 918 BSPCE annulés pour départ des salariés.

(7) Après déduction de 23 606 bons non attribués et annulés par le Directoire du 24 mars 2006.

(8) Après déduction de 15 900 BCE annulés par le Directoire du 2 janvier 2007 (11 250 + 4 650).

(9) Seuls 56 709 de ces bons étaient susceptibles d'être exercés au 31 décembre 2006 compte tenu de leurs règles de vesting.

(10) Seuls 57 025 de ces bons sont susceptibles d'être exercés au 31 décembre 2007 compte tenu de leurs règles de vesting.

(11) Les BSA-K ont fait l'objet de 2 attributions en 2006 + 1 le 10 octobre 2007. Un bon donne droit à une action.

(12) Seuls 11 500 de ces bons étaient susceptibles d'être exercés au 31 décembre 2006 compte de leurs règles de vesting.

(13) Seuls 26 500 de ces bons sont susceptibles d'être exercés au 31 décembre 2007 compte tenu de leurs règles de vesting.

(14) 296 655 bons donnant chacun droit à 4 actions et 11 500 bons donnant chacun droit à 1 action sont susceptibles d'être exercés au 31 décembre 2006 compte tenu de leurs règles de vesting.

(15) 251 468 bons donnant chacun droit à 4 actions et 26 500 bons donnant chacun droit à 1 action sont susceptibles d'être exercés au 31 décembre 2007 compte tenu de leurs règles de vesting.

#### Récapitulatif des options d'actions au 31 décembre 2007

Désignation du Plan	Date d'attribution (Directoire)	Nombre d'options autorisées	Nombre d'options attribués	Bénéficiaires	Acquisition par tranche de 25 % à compter du...
SO (2006) 1	30/10/2006		352 000	Dirigeants et salariés	30/10/2007
SO (2006) 2	05/04/2007		114 000	salariés	05/04/2008
SO (2006) 3	10/10/2007		55 000	salariés	10/10/2008
<b>TOTAL</b>			<b>630 000</b>		<b>521 000</b>

(1) Annulés pour départ d'un salarié avant acquisition définitive. Constat par le Directoire du 2 juillet 2007.

(2) Annulés pour départ de 2 salariés avant acquisition définitive. Constat par le Directoire du 10 octobre 2007.

<b>BSA ou BSCPE exercés entre le 01/01/07 et le 31/12/07</b>	<b>BSA ou BSCPE en circulation au 31/12/07</b>	<b>Actions pouvant être souscrites en tenant compte des annulations et du vesting</b>	<b>Prix de souscription par action en euros</b>	<b>Date d'expiration</b>
2 000	3 450	13 800	2,455	13/04/2008
26 600	2 450	9 800	2,455	13/04/2008
0	75 360	301 440	2,455	13/04/2008
0	20 096	80 384	2,455	13/04/2008
4 750 BSA 4 585 BCE	2 959 BSA 4 420 BCE <sup>(4)</sup>	11 836 BSA 17 680 BCE	2,455	13/04/2008
9 335	8 029	29 516		
0	11 100	44 400	4,093	16/03/2009
0	5 420	21 680	4,093	18/07/2009
0	0	0	4,093	18/07/2009
6 918	69 188	276 752	4,093	18/07/2009
3 750 (J3) + 17 297 (J4)	82 250		10,640	07/11/2010
	0 dont 57 025 <sup>(10)</sup>	228 100	6,140	07/11/2010
0	46 000 14 000 30 000 dont 26 500 <sup>(13)</sup>	26 500	12,51 11,80 11,18	09/06/2011 13/12/2011 10/10/2012
	366 693 dont 251 468 + 26 500 <sup>(15)</sup>	1 005 872 + 26 500		
65 900				
263 600 actions créées		1 032 372		

<b>Nombre d'options annulées</b>	<b>Options en circulation au 31/12/07</b>	<b>Options pouvant être souscrites en tenant compte des annulations et du vesting</b>	<b>Prix de souscription par action en euros</b>	<b>Date d'expiration</b>
10 000 <sup>(11)</sup>	342 000	85 500	12,74	30/10/2011
10 000 <sup>(12)</sup>	104 000		12,55	05/04/2012
0	55 000		11,18	10/10/2012
20 000	501 000	85 500		

## 5.2 ENGAGEMENTS DE RETRAITE

La méthode d'évaluation actuarielle retenue est la méthode d'évaluation rétrospective. Cette méthode prévoit de déterminer la valeur actuelle des prestations sur la base des services rendus par le salarié à la date d'évaluation.

Les hypothèses actuarielles retenues sont les suivantes :

- Convention collective : CNN des entreprises du médicament
- Age de départ en retraite : 65 ans à l'initiative du salarié
- Date de calcul : 31/12/07
- Table de mortalité : INSEE 2002-2004 H/F
- Taux d'actualisation : 5,25 %
- Taux de revalorisation des salaires : (taux d'augmentation des salaires + inflation) 4 %
- Taux de rotation (turnover) : Par structure d'âge
  - pour les salariés de 16 à 35 ans : 13 % ;
  - pour les salariés de 36 à 45 ans : 6,7 % ;
  - pour les salariés de 46 à 49 ans : 3 % ;
  - pour les salariés de 50 ans et plus : 0 %.
- Taux de charges sociales : 46 %.

Au 31 décembre 2007, les engagements de retraite s'élèvent à 238 386 euros.

## 5.3 OPTIONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS BIOALLIANCE AU BÉNÉFICE DES SALARIÉS

L'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 16 mai 2006, a conféré au Directoire l'autorisation de consentir, pendant les périodes autorisées par la loi, un nombre maximum de 630 000 options donnant droit chacune à une action.

Trois attributions ont été faites par le Directoire :

- le 30 octobre 2006 : 352 000 options de souscription d'actions au prix de 12,74 euros, assorties de règles de *vesting* sur 4 ans ;
- le 5 avril 2007 : 114 000 options de souscription d'actions au prix de 12,55 euros, assorties de règles de *vesting* sur 4 ans ;
- le 10 octobre 2007 : 55 000 options de souscription d'actions au prix de 11,18 euros, assorties de règles de *vesting* de 4 ans.

Par ailleurs, les Directoires du 2 juillet 2007 et du 10 octobre 2007 ont constaté l'annulation de plein droit de 20 000 options de souscription du fait du départ de la Société de leurs titulaires avant la date d'acquisition définitive de la 1<sup>re</sup> tranche.

## 5.4 OPTIONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS EUROFIN-VIRALLIANCE (EVI)

Dans le cadre du contrat conclu avec la société Eurofins-VirAlliance (EVI) en date du 20 octobre 2005 relatif à la cession de licences (anciennement exploitées par VirAlliance, filiale de BioAlliance Pharma dissoute en 2005), la société BioAlliance s'est vue octroyer des stock-options EVI exerçables entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 30 juin 2009. Le prix d'exercice de ces stock-options sera déterminé sur la base des comptes de la Société EVI clos au 31 décembre 2008. L'exercice des stock-options pourrait intervenir plus tôt, dans le cas où la Société EVI procéderait à une opération de fusion ou de consolidation avec une Société autre que BioAlliance. Il est également précisé que la Société BioAlliance Pharma ne posséderait à terme pas plus de 40 % du capital social de la société EVI.

## 5.5 ENGAGEMENT FINANCIER EN FAVEUR D'UN TIERS

En date du 11 septembre 2006, BioAlliance Pharma a signé avec la société ALD Automotive un engagement de poursuite de contrats de location longue durée souscrits par la Société Laboratoires BioAlliance Pharma. BioAlliance Pharma s'engage à se substituer au locataire pour toute défaillance de ce dernier dans l'exécution de l'une quelconque de ses obligations, à première demande par la bailleur.

Au 31 décembre 2007, le montant de cet engagement était égal à 122 036 euros.

## 5.6 DROIT INDIVIDUEL À LA FORMATION (DIF)

Les droits acquis par les salariés sont de 1 118 heures et la valorisation de cet engagement s'élève à 90 235 euros.

## 5.7 CONTRAT DE LOCATION SIMPLE

Cet engagement concerne les baux de la Société.

La valorisation de l'engagement s'élève :

- à moins d'un an : 764 359 euros ;
- entre 1 et 5 ans : 2 375 014 euros ;
- à plus de 5 ans : 2 325 534 euros.

## 5.8 RÉMUNÉRATION DES MANDATAIRES SOCIAUX

Les rémunérations des mandataires sociaux s'élèvent à 451 575 euros.

Le montant de leurs indemnités de retraite représente 153 175 euros.

## IMMOBILISATIONS

Cadre A	Valeur brute début d'exercice	Augmentations	
		Réévaluations	Acquisitions
<b>Immobilisations incorporelles</b>			
Frais d'établissement, de Recherche et Développement			
<b>Total I</b>			
Autres postes d'immobilisations incorporelles			
<b>Total II</b>	<b>374 273</b>		<b>55 024</b>
<b>Immobilisations corporelles</b>			
Installations techniques, matériel et outillage industriels	315 857		75 721
Installations générales, agencements et aménagements divers	368 281		
Matériel de bureau et informatique, mobilier	213 279		45 749
Immobilisations corporelles en cours	18 409		619 188
<b>Total III</b>	<b>915 826</b>		<b>740 658</b>
<b>Immobilisations financières</b>			
Autres participations	100 000		20 000
Autres titres immobilisés	41 747		108 223
Prêts et autres immobilisations financières	46 377		242 219
<b>Total IV</b>	<b>188 124</b>		<b>370 441</b>
<b>Total général (I + II + III + IV)</b>	<b>1 478 223</b>	<b>0</b>	<b>1 166 124</b>

Cadre B	Diminutions		Valeur brute fin d'exercice	Réévaluations valeur d'origine
	Par virement	Par cession		
<b>Immobilisations incorporelles</b>				
Frais d'établissement, de Recherche et Développement				
<b>Total I</b>			<b>0</b>	
Autres postes d'immobilisations incorporelles				
<b>Total II</b>			<b>429 297</b>	
<b>Immobilisations corporelles</b>				
Installations techniques, matériel et outillage industriels			391 578	
Installations générales, agencements et aménagements divers			368 281	
Matériel de bureau et informatique, mobilier		1 382	257 646	
Immobilisations corporelles en cours	18 409		619 188	
<b>Total III</b>	<b>18 409</b>	<b>1 382</b>	<b>1 636 694</b>	
<b>Immobilisations financières</b>				
Autres participations			120 000	
Autres titres immobilisés			149 970	
Prêts et autres immobilisations financières			288 596	
<b>Total IV</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>558 565</b>	
<b>Total général (I + II + III + IV)</b>	<b>18 409</b>	<b>1 382</b>	<b>2 624 556</b>	<b>0</b>

## AMORTISSEMENTS

### Cadre A

### SITUATION ET MOUVEMENTS DE L'EXERCICE

	Valeur brute début d'exercice	Augmentations dotations	Diminutions Sorties/Reprises	Valeur en fin d'exercice
<b>Immobilisations incorporelles</b>				
Frais d'établissement, de Recherche et Développement				
<b>Total I</b>				<b>0</b>
Autres postes d'immobilisations incorporelles				
<b>Total II</b>	<b>257 600</b>	<b>52 171</b>		<b>309 772</b>
<b>Immobilisations corporelles</b>				
Installations techniques, matériel et outillage industriels	212 070	51 435		263 506
Installations générales, agencements et aménagements divers	178 345	72 136		250 481
Matériel de bureau et informatique, mobilier	102 830	47 614	1 382	149 061
<b>Total III</b>	<b>493 245</b>	<b>171 185</b>	<b>1 382</b>	<b>663 048</b>
<b>Total général (I + II + III)</b>	<b>750 845</b>	<b>223 357</b>	<b>1 382</b>	<b>972 820</b>

### Cadre B

### Cadre C

	VENTILATIONS DES DOTATIONS AUX AMORTISSEMENTS DE L'EXERCICE			PROV. AMORT DÉROGATOIRES	
IMMOBILISATIONS AMORTISSABLES	Amortissements linéaires	Amortissements dégressifs	Amortissements exceptionnels	Dotations	Reprises
<b>Immobilisations incorporelles</b>					
Frais d'établis., recherche dévelop.					
<b>Total I</b>					
Autres immobilisations incorp					
<b>Total II</b>	<b>52 171</b>				
<b>Immobilisations corporelles</b>					
Instal. Techn., matériel et outil. industriels	51 435				
Instal. Génér., agenc. et aménag. divers	72 136				
Matériel de bureau et informatique, mobilier	47 614				
<b>Total III</b>	<b>171 185</b>				
<b>Total général (I + II + III)</b>	<b>223 357</b>				

Cadre C	MOUVEMENTS DES CHARGES À REPARTIR S/ PLUSIEURS EXERCICES	Montant net début d'exercice	Augmentations	Dotations exercice aux amort.	Montant net en fin d'exercice
Charges à répartir sur plusieurs exercices					
Primes de remboursement des obligations					

## PROVISIONS INSCRITES AU BILAN

	Montant au début de l'exercice	Augmentations : Dotations exercice	Diminutions : Reprises exercice	Montant à la fin de l'exercice
<b>Provisions réglementées</b>				
<b>Total I</b>				
<b>Provisions pour risques et charges</b>				
Provisions pour pertes de change	2 389	10 131	5 285	7 235
Autres provisions pour risques et charges	98 391	227 232	45 005	280 618
<b>Total II</b>	<b>100 780</b>	<b>237 363</b>	<b>50 290</b>	<b>287 853</b>
<b>Provisions pour dépréciations</b>				
Sur stocks et encours		21 192		21 192
Sur comptes clients	30 913		10 534	20 379
Autres provisions pour dépréciations				
<b>Total III</b>	<b>30 913</b>	<b>21 192</b>	<b>10 534</b>	<b>41 571</b>
<b>Total général (I + II + III + IV)</b>	<b>131 693</b>	<b>258 555</b>	<b>60 824</b>	<b>329 424</b>

Dont dotations et reprises :

• d'exploitation			21 192	1 534
• financières			10 131	5 285
• exceptionnelles			227 232	42 005

Titres mis en équivalence : montant de la dépréciation de l'exercice (Art. 39-1-5 du CGI).

## ÉTATS DES CRÉANCES ET DES DETTES

Cadre A ÉTAT DES CRÉANCES	Montant brut	À 1 an au plus	À plus d'1 an
<b>De l'actif immobilisé</b>			
Autres immobilisations financières	288 596	169 822	118 774
<b>De l'actif circulant</b>			
Clients douteux ou litigieux	20 379	20 379	
Autres créances clients	305 686	305 686	
Personnel et comptes rattachés	500	500	
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	(509)	(509)	
Impôts sur les bénéfices	2 576 888	672 053	1 904 835
Taxe sur la valeur ajoutée	1 233 079	1 233 079	
Autres impôts taxes et versements assimilés	909	909	
Divers			
Groupes et associés	3 593 884	3 593 884	
Débiteurs divers	1 066 364	1 066 364	
Charges constatées d'avance	733 647	733 647	
<b>Total</b>	<b>9 819 423</b>	<b>7 795 814</b>	<b>2 023 609</b>

<b>Cadre B ÉTAT DES DETTES</b>	<b>Montant brut</b>	<b>À 1 an au plus</b>	<b>De 1 à 5 ans</b>	<b>À plus de 5 ans</b>
Emprunts et dettes auprès d'établissements de crédits				
• à un an maximum à l'origine	16 670	16 670		
• à plus d'un an à l'origine				
Fournisseurs et comptes rattachés	5 642 049	5 642 049		
Personnel et comptes rattachés	457 987	457 987		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	461 554	461 554		
Taxe sur la valeur ajoutée	84 941	84 941		
Autres impôts, taxes et versements assimilés	103 989	103 989		
Autres dettes	8 656	8 656		
Produits constatés d'avance	11 104 767	5 944 981	3 959 786	1 200 000
<b>Total</b>	<b>17 880 614</b>	<b>12 720 828</b>	<b>3 959 786</b>	<b>1 200 000</b>

### COMPOSITION DU CAPITAL SOCIAL

[Décret 83-1020 du 29-11-1983 – Article 24-12]

<b>Différentes catégories de titres</b>	<b>Valeur nominale</b>	<b>Nombres de titres</b>			
		<b>Au début de l'exercice</b>	<b>Créés pendant l'exercice</b>	<b>Remboursés pendant l'exercice</b>	<b>En fin d'exercice</b>
Actions	0,25000	8 676 343	3 785 551		12 461 894

### PRODUITS À RECEVOIR

[Décret 83-1020 du 29-11-1983 – Article 23]

<b>Produits à recevoir inclus dans les postes suivants du bilan</b>	<b>31/12/2007</b>	<b>31/12/2006</b>
Créances rattachées à des participations		
Créances clients et comptes rattachés		
Autres créances	508 293	104 768
Subventions à recevoir	248 893	66 883
RRR à obtenir	259 000	16 146
Autres	400	21 739
Disponibilités	6 261	
<b>Total</b>	<b>514 554</b>	<b>104 768</b>

### CHARGES À PAYER

[Décret 83-1020 du 29-11-1983 – Article 23]

<b>Charges à payer incluses dans les postes suivants du bilan</b>	<b>31/12/2007</b>	<b>31/12/2006</b>
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	9 817	6 710
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	4 069 096	1 233 824
Dettes fiscales et sociales	764 566	521 931
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		
Autres dettes	8 656	8 656
<b>Total</b>	<b>4 852 136</b>	<b>1 771 122</b>

**PRODUITS ET CHARGES CONSTATÉS D'AVANCE**

[Décret 83-1020 du 29-11-1983 – Article 23]

<b>Produits constatés d'avance</b>	<b>31/12/2007</b>	<b>31/12/2006</b>
Produits d'exploitation	11 104 767	
<b>Total</b>	<b>11 104 767</b>	
<b>Charges constatées d'avance</b>	<b>31/12/2007</b>	<b>31/12/2006</b>
Charges d'exploitation	733 647	1 045 274
<b>Total</b>	<b>733 647</b>	<b>1 045 274</b>

**ÉLÉMENTS RÉLEVANT DE PLUSIEURS POSTES DU BILAN**

[Décret 83-1020 du 29-11-1983 – Article 10 et 24-15]

<b>Éléments relevant de plusieurs postes de bilan</b>	<b>Montant concernant les entreprises</b>		<b>Montant des dettes ou des créances représentées par des effets de commerce</b>
	<b>Liées</b>	<b>Avec lesquelles la Société a un lien de participation</b>	
Capital souscrit, non appelé			
<b>Immobilisations incorporelles</b>			
Avances et acomptes			
Immobilisations financières			
Participations		120 000	
Créances rattachées à des participations			
Prêts			
Autres titres immobilisés			
Autres immobilisations financières			
<b>Total immobilisations</b>	-	<b>120 000</b>	-
Avances et acomptes versés sur commandes			
<b>Créances</b>			
Créances clients et comptes rattachés		171 064	
Autres créances		3 593 884	
Capital souscrit appelé, non versé			
<b>Total créances</b>	-	<b>3 764 948</b>	-
Valeurs mobilières de placement			
Disponibilités			
<b>Dettes</b>			
Emprunts obligataires convertibles			
Autres emprunts obligataires			
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit			
Emprunts et dettes financières divers			
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours			
Dettes fournisseurs et comptes rattachés			
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés			
Autres dettes			
<b>Total dettes</b>	-	-	-

**VENTILATION DU CHIFFRE D'AFFAIRES NET**  
[Décret 83-1020 du 29-11-1983 – Article 24-21]

	France	Étranger	Total
Ventes de produits finis	230 748		230 748
Prestations de services		365 275	365 275
Produits des activités annexes	557 044		557 044
<b>Total</b>	<b>787 792</b>	<b>365 275</b>	<b>1 153 066</b>

**EFFECTIF MOYEN**  
[Décret 83-1020 du 29-11-1983 – Article 24-22]

	Personnel salarié	Personnel mis à disposition de l'entreprise
Cadres	42	
Agents de maîtrise et techniciens		
Employés	11	
Ouvriers		
<b>Total</b>	<b>53</b>	<b>0</b>

**LISTE DES FILIALES ET PARTICIPATIONS**  
[Décret 83-1020 du 29-11-1983 – Article 24-11]

	Capital	Capitaux propres	Quote-part du capital détenue en pourcentage	Résultat du dernier exercice clos
<b>A – Renseignements détaillés concernant les filiales et participations</b>				
<b>1 – Filiales (plus de 50 % du capital détenu)</b>				
Laboratoires BioAlliance Pharma	100 000	(3 537 331)	100 000	(2 605 719)
<b>2 – Participations (de 10 à 50 % du capital détenu)</b>				
SpeBio	20 000	2 934 678	50 000	(105 322)
<b>B – Renseignements globaux sur les autres filiales et participations</b>				
<b>1 – Filiales non reprise en A :</b>				
a) française				
b) étrangères				
<b>2 – Participations non reprises en A :</b>				
a) française				
b) étrangères				

## RÉSULTAT ET AUTRES ÉLÉMENTS CARACTÉRISTIQUES DE LA SOCIÉTÉ AU COURS DES CINQ DERNIERS EXERCICES

(Décret n°67-236 du 23-03-1967)

	30/06/2004	31/12/2004	31/12/2005	31/12/2006	31/12/2007
<b>Capital en fin d'exercice</b>					
Capital social	614 386	747 089	2 073 498	2 169 086	3 115 473
Nombre d'actions ordinaires	614 386	747 089	8 293 991	8 676 343	12 461 894
Nombre d'actions à dividende prioritaire	-	-	-	-	-
Nombre maximum d'actions à créer :	-	-	-	-	-
• par conversion d'obligations					
• par droit de souscription					
<b>Opérations et résultat</b>					
Chiffre d'affaires (HT)	128 359	60 791	211 833	826 676	1 153 066
Résultat avant, impôt, participation, dotations aux amortissements et provisions	(4 660 162)	(2 889 357)	(10 247 651)	(11 108 911)	(16 385 584)
Impôts sur les bénéfices	252 651	525 903	241 375	359 968	1 085 083
Participation des salariés	-	-	-	-	-
Résultat après, impôt, participation, dotations aux amortissements et provisions	(5 640 305)	(2 825 386)	(7 705 221)	(11 022 461)	(15 721 589)
Résultat distribué	-	-	-	-	-
<b>Résultat par action</b>					
Résultat après, impôt, participation, avant dotations aux amortissements et provisions	(7,17)	(3,16)	(1,21)	(1,24)	(1,23)
Résultat après, impôt, participation, dotations aux amortissements et provisions	(9,18)	(3,78)	(0,93)	(1,27)	(1,26)
Dividende attribué					
<b>Personnel</b>					
Effectif moyen des salariés	34	38	45	47	53
Montant de la masse salariale	1 666 295	945 680	1 971 463	2 978 149	3 275 570
Montant des sommes versées en avantages sociaux (sécu. soc. œuvres)	515 157	190 107	895 273	1 362 762	1 492 593

### 4.3 AUTRES INFORMATIONS FINANCIÈRES

#### *Date des dernières informations financières*

Publication du chiffre d'affaires hors taxes du quatrième trimestre 2007 au Bulletin des annonces légales Obligatoires (BALO) du 8 février 2007.

#### *Informations financières intermédiaires et autres*

Non applicable.

#### *Politique de distribution des dividendes*

BioAlliance Pharma n'a, compte tenu de ses pertes, jamais procédé à une distribution de dividendes.

Dans l'intérêt de ses actionnaires, la Société compte consacrer l'ensemble de ses ressources financières à l'augmentation de la valeur de l'entreprise. Les éventuels résultats distribuables durant la phase de développement de l'activité seront conservés par la Société et utilisés pour développer ses activités.

Par la suite, en fonction des réserves distribuables, la Société entend adopter une politique de distribution de dividendes reflétant l'augmentation des gains et des liquidités générés par l'activité. La Société ne prévoit cependant pas le versement de dividendes dans un futur proche.

## 4.4 CONTRÔLEURS LEGAUX DES COMPTES

### 4.4.1 IDENTIFICATION ET HONORAIRES

#### Commissaires aux comptes titulaires

Grant Thornton

Membre français de Grant Thornton International  
100, rue de Courcelles  
75017 Paris

Représenté par Messieurs Thierry Dartus et Olivier Bochet, membres de la compagnie des commissaires aux comptes de Paris.

Le cabinet Grant Thornton a été désigné lors de la constitution de la Société pour une durée de six exercices. Son mandat a été renouvelé lors de l'assemblée générale du 17 novembre 2004 statuant sur les comptes de l'exercice clos le 30 juin 2004 et expirera à l'issue de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2009.

Ernst & Young Audit

Tour Ernst & Young,  
Faubourg de l'Arche  
11, allée de l'Arche  
92037 Paris-La Défense Cedex

Représenté par Monsieur Franck Sebag, membre de la compagnie des commissaires aux comptes de Versailles ; Le cabinet Ernst & Young a été désigné par l'assemblée générale du 7 novembre 2005 pour une durée de six

exercices. Ce mandat expirera à l'issue de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

#### Commissaires aux comptes suppléants

Jean Pierre Cordier

100, rue de Courcelles  
75017 Paris

Il a été nommé par l'assemblée générale du 17 novembre 2004 pour une durée de six exercices. Son mandat expirera à l'issue de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2009.

Société Auditex SA

Tour Ernst & Young,  
11, allée de l'Arche,  
92037 Paris La Défense Cedex

Auditex SA a été nommée par l'assemblée générale du 7 novembre 2005 pour une durée de six exercices. Son mandat expirera à l'issue de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

Les contrôleurs légaux n'ont pas démissionné et n'ont pas été écartés.

#### Honoraires des commissaires aux comptes et des membres de leur réseau pris en charge par la Société au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2007

Le tableau ci-dessous présente les honoraires des commissaires aux comptes et des membres de leur réseau pris en charge par la Société sur 12 mois du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2007 :

(en euros)	Grant Thornton				Ernst & Young			
	Montant		%		Montant		%	
	2006	2007	2006	2007	2006	2007	2006	2007
Audit, Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes en normes françaises et IFRS								
Emetteur	73 800	111 200	100	76	74 500	123 600	100	84
Filiale intégrée globalement		10 800	0	7				
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du C. aux comptes								
Emetteur (levée de fonds 2007)		24 600	0	17		24 200	0	16
Filiale intégrée globalement								
<b>Sous-total</b>	<b>73 800</b>	<b>146 600</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>74 500</b>	<b>147 800</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
Autres prestations rendues par les réseaux aux filiales intégrées globalement								
<b>Sous-total</b>								
<b>Total</b>	<b>73 800</b>	<b>146 600</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>74 500</b>	<b>147 800</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

#### **4.4.2 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES CONSOLIDÉS**

Rapport général des commissaires aux comptes sur l'exercice clos le 31 décembre 2007 (normes IFRS)

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous avons procédé au contrôle des comptes consolidés de la Société BioAlliance Pharma relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2007, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le Directoire. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

##### **1. Opinion sur les comptes consolidés**

Nous avons effectué notre audit selon les normes professionnelles applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à examiner, par sondages, les éléments probants justifiant les données contenues dans ces comptes. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis et les estimations significatives retenues pour l'arrêté des comptes et à apprécier leur présentation d'ensemble. Nous estimons que nos contrôles fournissent une base raisonnable à l'opinion exprimée ci-après.

Nous certifions que les comptes consolidés de l'exercice sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière, ainsi que du résultat de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

Paris et Paris-La Défense, le 17 mars 2008

Les Commissaires aux Comptes

Grant Thornton

Membre français de Grant Thornton International

Thierry Dartus

Olivier Bochet

##### **2. Justification des appréciations**

En application des dispositions de l'article L. 823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance l'élément suivant :

Votre Société a réalisé, conformément à la norme IFRS 2, une évaluation en date d'attribution des bons de parts de créateurs d'entreprise et des options de souscription d'actions attribuées au personnel afin de donner lieu à la comptabilisation d'une charge au compte de résultat, tel que cela est décrit dans la note 6.2 de l'annexe « Paiements en actions ». Nous nous sommes assurés du caractère raisonnable des hypothèses retenues et des évaluations qui en résultent.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes consolidés, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

##### **3. Vérification spécifique**

Nous avons également procédé, conformément aux normes professionnelles applicables en France, à la vérification des informations relatives au Groupe, données dans le rapport de gestion. Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Ernst & Young Audit

Franck Sebag

#### 4.4.3 RAPPORT GÉNÉRAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS

Rapport général des commissaires aux comptes sur l'exercice clos le 31 décembre 2007 (normes françaises)

Mesdames, Messieurs, les Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2007 sur :

- le contrôle des comptes annuels de la Société BioAlliance PHARMA, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- les vérifications spécifiques et les informations prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le Directoire. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

##### 1. Opinion sur les comptes annuels

Nous avons effectué notre audit selon les normes professionnelles applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à examiner, par sondages, les éléments probants justifiant les données contenues dans ces comptes. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis et les estimations significatives retenues pour l'arrêté des comptes et à apprécier leur présentation d'ensemble. Nous estimons que nos contrôles fournissent une base raisonnable à l'opinion exprimée ci-après.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la Société à la fin de cet exercice.

##### 2. Justification des appréciations

En application des dispositions de l'article L.823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance l'élément suivant :

La note 1.3 aux états financiers présente les principes et méthodes comptables relatifs aux immobilisations financières et précise que les titres de participation font l'objet d'une dépréciation lorsque leur valeur vénale est inférieure à la valeur comptable, cette valeur vénale étant notamment appréciée en fonction des perspectives de commercialisation des produits. Dans le cadre de notre appréciation des règles et principes comptables suivis par votre Société, nous avons vérifié le caractère approprié de la méthode comptable visée ci-dessus et apprécié sa correcte mise en œuvre. Nos travaux ont notamment consisté à revoir le caractère raisonnable des estimations et hypothèses significatives retenues par la Direction.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes annuels pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

##### 3. Vérifications et informations spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes professionnelles applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur :

- la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du Directoire et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels ;
- la sincérité des informations données dans le rapport de gestion relatives aux rémunérations et avantages versés aux mandataires sociaux concernés ainsi qu'aux engagements, pris en leur faveur à l'occasion de la prise, de la cessation ou du changement de fonctions ou postérieurement à celles-ci.

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives aux prises de participation et de contrôle et à l'identité des détenteurs du capital vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Paris-La Défense et Paris, le 17 mars 2008

Les Commissaires aux Comptes

Ernst & Young Audit

Grant Thornton

Membre français de Grant Thornton International

Franck Sebag

Thierry Dartus

Olivier Bochet

#### **4.4.4 RAPPORT SPÉCIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2007**

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre Société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions et engagements réglementés.

##### **1. Conventions et engagements autorisés au cours de l'exercice**

En application des articles L. 225-88, L.225-79-1 et L.225-90-1 du Code de commerce, nous avons été avisés des conventions et engagements qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre Conseil de surveillance.

Il ne nous appartient pas de rechercher l'existence éventuelle d'autres conventions et engagements mais de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles de ceux dont nous avons été avisés, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-58 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions et engagements en vue de leur approbation.

Nous avons effectué nos travaux selon les normes professionnelles applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences destinées à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

##### **1.1 Convention de gestion de trésorerie**

Votre Conseil de surveillance du 4 septembre 2007 a autorisé la mise en place d'une convention de trésorerie avec votre filiale Laboratoires BioAlliance Pharma SAS.

Cette convention permet de mettre en œuvre un système de gestion centralisée de trésorerie conformément aux dispositions de l'article 511-7 du Code monétaire et financier. Elle a pour objectif d'optimiser la gestion des besoins et excédents de trésorerie en vue de minimiser les intérêts payés au titre du découvert et de faciliter le placement à court terme des fonds excédentaires.

Membre du Directoire concerné: Mme Dominique COSTANTINI

##### **2. Conventions et engagements approuvés au cours d'exercices antérieurs dont l'exécution s'est poursuivie durant l'exercice**

Par ailleurs, en application du Code de commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions et engagements suivants, approuvés au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours du dernier exercice.

##### **2.1 Convention de prestation de services « Technical Assistance and Research Agreement »**

Votre Société a transféré, le 15 décembre 2005, l'activité de diagnostic développée par son ancienne filiale Viralliance, à une filiale du Groupe Eurofins aux États-Unis, EVI Inc. Corrélativement, BioAlliance Pharma s'est engagée à fournir un support au transfert de savoir, au titre d'un contrat d'assistance technique et recherche.

EVI Inc. rembourse les coûts réels des prestations effectués par la Société dans la limite de 500 000 dollars américains.

Au titre de l'année 2007, celles-ci se sont élevées à 365 274 euros au cours de l'exercice.

Paris-La Défense et Paris, le 17 mars 2008

Les Commissaires aux Comptes

Ernst & Young Audit

Grant Thornton

Membre français de Grant Thornton International

Franck Sebag

Thierry Dartus

Olivier Bochet

## 4.5 RAPPORT FINANCIER ANNUEL

Le rapport financier annuel de l'exercice 2007, établi en application des articles L. 451-1-2 du Code monétaire et financier et 222-3 du Règlement général de l'AMF, est constitué des sections du document de référence identifiées dans le tableau ci-dessous :

### Sections du document de référence

Comptes annuels de la Société BioAlliance Pharma SA	4.2
Comptes consolidés du Groupe	4.1
Rapport de gestion du Directoire comprenant le rapport sur le Groupe	3.1
Attestation des responsables du rapport financier annuel	5.1
Rapport général des commissaires aux comptes sur les comptes annuels	4.4.3
Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés	4.4.2





<b>CHAPITRE 1.</b>	<b>BIOALLIANCE PHARMA EN BREF</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE 2.</b>	<b>BIOALLIANCE PHARMA : ACTIVITÉ ET STRATÉGIE</b>	<b>16</b>
<b>CHAPITRE 3.</b>	<b>RAPPORT DE GESTION ET SITUATION FINANCIÈRE</b>	<b>42</b>
<b>CHAPITRE 4.</b>	<b>ÉTATS FINANCIERS</b>	<b>68</b>
<b>CHAPITRE 5.</b>	<b>INFORMATIONS JURIDIQUES SUR LA SOCIÉTÉ</b>	<b>120</b>
<b>5.1.</b>	<b>Personnes responsables</b>	<b>120</b>
<b>5.2.</b>	<b>Gouvernement d'entreprise</b>	<b>121</b>
5.2.1.	Mandats des dirigeants membres du Directoire et du Conseil de surveillance de la Société	121
5.2.2.	Rémunérations et avantages	122
5.2.3.	Fonctionnement des organes de surveillance et de direction	124
<b>5.3.</b>	<b>Facteurs de risque et gestion des risques</b>	<b>126</b>
5.3.1.	Les risques liés à l'activité de la Société	126
5.3.2.	Risques financiers	130
5.3.3.	Risques juridiques	131
5.3.4.	Assurance et couverture des risques	133
<b>5.4.</b>	<b>Contrôle interne : rapport du Président du Conseil de surveillance sur les conditions d'organisation et de préparation des travaux du Conseil de surveillance et sur les procédures de contrôle interne mises en place par la Société</b>	<b>134</b>
5.4.1.	Conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil de surveillance	134
5.4.2.	Procédures de contrôle interne mises en place par la Société	136
5.4.3.	Rapport des commissaires aux comptes sur les procédures de contrôle interne liées à l'information comptable et financière pour l'exercice clos le 31 décembre 2007	139
<b>5.5.</b>	<b>Salariés</b>	<b>140</b>
5.5.1.	Nombre de salariés	140
5.5.2.	Options consenties aux salariés et contrats d'intéressement et de participation	140
<b>5.6.</b>	<b>Informations relatives à l'actionariat et au capital</b>	<b>140</b>
5.6.1.	Principaux actionnaires	140
5.6.2.	Capital social	142
<b>5.7.</b>	<b>Acte constitutif et statuts</b>	<b>147</b>
5.7.1.	Objet social (Article 2 des statuts)	147
5.7.2.	Organes de direction et de surveillance (Articles 14, 15, 16 et 17 des statuts)	148
5.7.3.	Droits et obligations attachés aux actions – Catégories d'actions (Articles 7 et 12 des statuts)	148
5.7.4.	Actions nécessaires pour modifier les droits des actionnaires	148
5.7.5.	Convocations et participation aux assemblées (Articles 20 et 22 des statuts)	148
5.7.6.	Clauses susceptibles d'avoir une incidence sur le changement de contrôle	148
5.7.7.	Franchissements de seuils (Article 8 des statuts)	148
5.7.8.	Modifications du capital social (Article 9 des statuts)	149
<b>5.8.</b>	<b>Propriétés immobilières, usines et équipements</b>	<b>149</b>
<b>5.9.</b>	<b>Contrats importants et opérations avec des apparentés</b>	<b>149</b>
<b>5.10.</b>	<b>Informations provenant de tiers, déclarations d'experts et déclarations d'intérêts</b>	<b>149</b>
<b>5.11.</b>	<b>Documents accessibles au public</b>	<b>149</b>
<b>5.12.</b>	<b>Informations sur les participations</b>	<b>149</b>
<b>5.13.</b>	<b>Index des informations publiées au cours des 12 derniers mois</b>	<b>150</b>
<b>5.14.</b>	<b>Table de concordance</b>	<b>153</b>

# ●○○ Chapitre 5

## Informations juridiques sur la Société

### RAISON SOCIALE ET NOM COMMERCIAL DE LA SOCIÉTÉ

La dénomination sociale et le nom commercial de la Société sont : « BioAlliance Pharma ».

### IMMATRICULATION DE LA SOCIÉTÉ ET CODE APE

BioAlliance Pharma est immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Paris sous le numéro 410 910 095 (Siren)

Son code APE/NAF est le 7219 Z. Il correspond à l'activité de recherche-développement en sciences physiques et naturelles.

### DATE DE CONSTITUTION ET DURÉE DE LA SOCIÉTÉ

La Société a été constituée le 24 février 1997. Elle a été immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Paris le 5 mars 1997 pour une durée de 99 ans expirant, sauf dissolution anticipée ou prorogation, le 5 mars 2096.

### SIÈGE SOCIAL ET FORME JURIDIQUE DE LA SOCIÉTÉ

Le siège social de la Société est situé 49, boulevard du général Martial-Valin, 75015 Paris. Il a été transféré à cette adresse en date du 7 janvier 2008 et se trouvait antérieurement situé Immeuble Les Chevrons, 59, boulevard du général Martial-Valin, 75015 Paris.

Le numéro de téléphone de la Société est le : + 33 (0) 1 45 58 76 00.

BioAlliance Pharma est une société anonyme de droit français à Directoire et Conseil de surveillance soumise aux dispositions du Livre II du Code de commerce.

La législation régissant l'activité de la Société est décrite à la section du présent document de référence.

### EXERCICE SOCIAL

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2005, l'exercice social de la Société commence le 1<sup>er</sup> janvier et finit le 31 décembre de chaque année civile.

## 5.1 PERSONNES RESPONSABLES

### RESPONSABLES DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

Madame Dominique Costantini, Président du Directoire de BioAlliance Pharma.

Monsieur Gilles Avenard, membre du Directoire et Directeur général de BioAlliance Pharma.

### ATTESTATION DES RESPONSABLES DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

« Nous attestons, après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, que les informations contenues dans le présent document de référence sont, à notre connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omissions de nature à en altérer la portée.

Nous attestons, à notre connaissance, que les comptes sont établis conformément aux normes comptables applicables (normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union Européenne pour les comptes consolidés et principes comptables français pour les comptes annuels) et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de la Société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation, et que le rapport de gestion (figurant à la section 3.1. du présent document) présente un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la Société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation ainsi qu'une description des principaux risques et incertitudes auxquels elles sont confrontées.

Nous avons obtenu des contrôleurs légaux des comptes une lettre de fin de travaux, dans laquelle ils indiquent avoir procédé à la vérification des informations portant sur la situation financière et les comptes données dans le présent document de référence ainsi qu'à la lecture d'ensemble du document de référence. »

Madame Dominique Costantini  
Président du Directoire

Monsieur Gilles Avenard  
Directeur général

## 5.2 GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

BioAlliance Pharma est une société anonyme de droit français, à Directoire et Conseil de surveillance. La Société déclare se conformer aux règles de gouvernance nationales et européennes en vigueur.

Les membres des organes de surveillance et de direction sont sélectionnés conformément aux statuts et au règlement intérieur.

A la connaissance de la Société, aucun des membres du Directoire ni du Conseil de surveillance de la Société n'a été associé à aucune faillite, mise sous séquestre ou liquidation et n'a fait l'objet d'aucune condamnation ou sanction de quelle que nature qu'elle soit au cours des cinq dernières années.

L'adresse professionnelle des dirigeants correspond au siège social de la Société.

### 5.2.1 MANDATS DES DIRIGEANTS MEMBRES DU DIRECTOIRE ET DU CONSEIL DE SURVEILLANCE DE LA SOCIÉTÉ

#### 5.2.1.1 COMPOSITION DU DIRECTOIRE (ARTICLE 14 DES STATUTS)

Le Directoire comprend actuellement deux membres personnes physiques nommés par le Conseil de surveillance, Madame Dominique Costantini, Président du Directoire, et Monsieur Gilles Avenard, membre du Directoire et Directeur général. Leur mandat est d'une durée de trois années renouvelable, les mandats actuels de Madame Costantini et Monsieur Avenard ayant été renouvelés par le Conseil de surveillance en date du 24 avril 2007. Les membres du Directoire peuvent être révoqués par l'assemblée générale des actionnaires ou par le Conseil de surveillance.

Les informations complémentaires sur les mandats des membres du Directoire de la Société sont incluses dans le rapport de gestion, à la section 3.1.9.1 du présent document de référence.

**Dominique Costantini** est cofondatrice de la Société, elle dispose de vingt ans d'expérience dans le domaine biopharmaceutique, du management, de la commercialisation et du développement de produits, notamment au sein de Hoechst Marion Roussel (aujourd'hui Sanofi-Aventis). Dominique Costantini est docteur en médecine et en immunologie de l'École de médecine de l'université de Paris V.

**Gilles Avenard** est le cofondateur, avec Dominique Costantini, de la Société. Il est plus particulièrement responsable de l'exploitation au sein de la Société. Il a vingt ans d'expérience dans le domaine du management de la Recherche et Développement. Il a notamment été Directeur exécutif de projets chez Hoechst Marion Roussel (aujourd'hui Sanofi-Aventis) et membre du Centre national de transfusion sanguine (CNTS). Gilles Avenard est docteur en médecine et diplômé en hématologie biologique de l'École de médecine de l'université de Paris V.

#### 5.2.1.2 COMPOSITION DU CONSEIL DE SURVEILLANCE (ARTICLE 16 DES STATUTS)

Le Conseil de surveillance comprend, à la date d'enregistrement du présent document de référence, quatre membres, dont trois membres indépendants choisis pour leur expertise industrielle et leur expérience en matière de gestion. Les membres du Conseil de surveillance sont désignés par l'assemblée générale des actionnaires pour un mandat d'une durée de trois années renouvelable. En cas de vacance, les membres du Conseil de surveillance peuvent être cooptés dans les conditions prévues par la loi et les règlements applicables.

Le Conseil de surveillance ne comporte ni membre salarié ni censeur.

Conformément aux statuts, chaque membre du Conseil de surveillance doit détenir trente actions de BioAlliance Pharma au minimum.

Les membres du Conseil de surveillance de la Société sont, à la date d'enregistrement du présent document de référence, les suivants :

- Jean-Claude Deschamps, membre indépendant et Président du Conseil de surveillance ;
- François Sarkozy, membre indépendant et Vice-Président du Conseil de surveillance ;
- Georges Hibon, membre indépendant ;
- ING Belgique, représentée par Denis Biju-Duval.

La société Auriga Partners, représentée par Bernard Dageras, était également membre du conseil jusqu'au terme de l'exercice 2007, elle a démissionné le 31 décembre 2007 du fait de l'arrivée à expiration des fonds dont elle a la gestion.

Les mandats de l'ensemble des membres du Conseil de surveillance arrivent à expiration lors de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007, soit le 29 avril 2008.

A la fin de l'exercice 2007, le Conseil de surveillance a mené une réflexion sur les conséquences à tirer du départ du conseil des investisseurs institutionnels représentant les fonds de capital risque qui y étaient entrés en 2003 et 2004. De façon logique et naturelle, les mandats des représentants des fonds arrivant à expiration, tout comme les mandats des membres indépendants, le conseil est appelé à se renouveler. Parallèlement, la Société entre dans une deuxième phase de croissance qui requiert de nouvelles compétences.

Le Conseil de surveillance et les deux membres du Directoire ont examiné ensemble diverses évolutions de nature à renforcer la bonne gouvernance de la Société en l'accompagnant dans cette nouvelle phase de croissance. Le conseil a formulé divers avis et préconisations à ce sujet, amenant à proposer à cette prochaine assemblée générale

un Conseil de surveillance de sept membres indépendants composé de personnalités issues du monde industriel et financier.

Les informations complémentaires sur les mandats des membres du Conseil de surveillance de la Société sont incluses dans le rapport de gestion, à la section 3.1.9.2 du présent document de référence.

#### 5.2.1.3 CONFLITS D'INTÉRÊTS ÉVENTUELS AU NIVEAU DES ORGANES DE DIRECTION OU DE SURVEILLANCE

A la connaissance de la Société, les membres du Directoire et du Conseil de surveillance ne sont pas en conflit d'intérêts avec la Société.

La Société confirme qu'elle n'a pas conclu de convention réglementée avec les membres des organes de surveillance et de direction hormis :

- › les contrats de travail conclus avec Dominique Costantini (Président du Directoire) et Gilles Avenard (membre du Directoire et Directeur général) ;
- › les contrats d'assurance perte d'emploi souscrits par la Société au bénéfice de Dominique Costantini et Gilles Avenard.

Les actions des membres du Directoire, comme celles des membres du Conseil de surveillance, ne font l'objet d'aucune restriction de cession.

#### 5.2.1.4 CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES

##### **Conventions réglementées au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2007**

Convention de gestion de trésorerie du Groupe BioAlliance, autorisée par le Conseil de surveillance en date du 4 septembre 2007 et conclue le 17 septembre 2007 entre BioAlliance Pharma SA et Laboratoires BioAlliance Pharma SAS.

Cette convention permet de mettre en œuvre un système de gestion centralisée de trésorerie conformément aux dispositions de l'article 511-7 du Code monétaire et

financier. Elle a pour objectif d'optimiser la gestion des besoins et des excédents de trésorerie en vue de minimiser les intérêts financés payés au titre du découvert et de faciliter le placement à court terme des fonds excédentaires.

#### **Conventions antérieures**

Convention de prestation de services « Technical Assistance and Research Agreement », conclue le 15 décembre 2006 entre la société Eurofins-VirAlliance, Inc. (EVI Inc.) dont Gilles Avenard est administrateur et BioAlliance Pharma SA.

Le rapport spécial des commissaires aux comptes figure à la section 4.4.4 du présent document de référence.

### **5.2.2 RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES**

#### 5.2.2.1 RÉMUNÉRATION ET AVANTAGES DE TOUTE NATURE, DIRECTS OU INDIRECTS ATTRIBUÉS AUX MANDATAIRES SOCIAUX

Les informations sur les rémunérations et avantages de toute nature attribués aux mandataires sociaux sont incluses dans le rapport de gestion à la section 3.1.9.3 du présent document de référence.

#### 5.2.2.2 PLANS D'OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D' ACTIONS

##### **Plans de BSA/BCE**

La Société a émis des BSA et BCE au profit de ses dirigeants, mandataires sociaux, consultants scientifiques et salariés au cours de ses assemblées générales des 14 avril 2003, 17 mars 2004, 19 juillet 2004, 7 novembre 2005 et 16 mai 2006.

L'assemblée générale du 16 mai 2006 a autorisé l'émission de 90 000 bons de souscription d'actions (BSA) au bénéfice d'une catégorie de bénéficiaires comprenant les membres indépendants du Conseil de surveillance et les membres du comité scientifique qui sont en fonction à ce jour ou qui pourraient être ultérieurement désignés. Au cours de l'année 2007, la Société a attribué 30 000 de ces BSA à des membres de son comité scientifique.

Le tableau ci-dessous récapitule les différents plans d'émission de BCE et BSA, en précisant, pour chacun, ses attributaires et le nombre d'actions pouvant potentiellement être exercées au 31 mars 2008. Il est à lire en relation avec le tableau complet figurant à la section 5.6.2 du présent document de référence, qui décrit toutes les caractéristiques de chaque plan.

Type	Date d'émission	BSA ou BSCPE Attribués	Actions pouvant être souscrites au 31/03/08*
<b>BSA - A</b>	14 avril 2003 Résolution #48 Expiration 13/04/08	6 600 aux membres du conseil scientifique 7 attributaires	4 800
<b>BSA - B</b>	17 mars 2004 Résolution # 3 Expiration 16/03/2009	15 000 aux membres du CS 2 attributaires	44 400
<b>BCE - C</b>	14 avril 2003 Résolution #49 Expiration 13/04/08	38 400 dont 27 000 aux 2 fondateurs 16 attributaires	1 800
<b>BCE - D</b>	14 avril 2003 Résolution #50 Expiration 13/04/08	75 360 aux 2 fondateurs	0
<b>BCE - E</b>	14 avril 2003 Résolution #51 Expiration 13/04/08	30 144 aux 2 fondateurs + 3 <sup>e</sup> membre du Directoire 3 attributaires	0
<b>BCE BSA H</b>	14 avril 2003 Résolution #52 Expiration 13/04/08	73 859 <sup>(1)</sup> BCE et BSA aux salariés 53 attributaires	10 000
<b>BCE - F</b>	19 juillet 2004 Résolution #5 Expiration 18/07/2009	5 420 aux 2 fondateurs	21 680
<b>BCE - G</b>	19 juillet 2004 Résolution #7 Expiration 18/07/09	114 157 dont 69 188 aux 2 fondateurs 7 attributaires	276 752
<b>BCE BSA J</b>	7 novembre 2005 Résolution #10 Expiration 07/11/10	137 394 <sup>(2)</sup> dont 55 000 au Directoire + membres CS 13 attributaires	329 000
<b>BSA - K</b>	16 mai 2006 Résolution #10 Expiration 5 ans après la date d'attribution	90 000 dont 54 000 à trois membres du CS 7 attributaires	90 000
<b>TOTAL ACTIONS</b>			<b>778 432</b>

(1) Après déduction de 1500 BSPCE non attribués et annulés le 22 septembre 2005.

(2) Après déduction de 23 606 bons non attribués et annulés par le Directoire du 24 mars 2006.

\* Actions pouvant être souscrites compte tenu des exercices et des annulations, sans tenir compte des conditions de *vesting* (norme IAS 33).

### Options de souscription d'actions

L'assemblée générale de la Société en date du 16 mai 2006 a autorisé l'émission de 630 000 options de souscription d'actions au profit de ses dirigeants et salariés.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007, 114 000 options ont été attribuées par le Directoire en date du 5 avril 2007 et 55 000 par le Directoire en date du 10 octobre 2007. Ces options ont été attribuées accompagnées de règles d'acquisition définitives étalées sur quatre ans (*vesting*), en

vertu desquelles les options ne seront définitivement acquises que si leur attributaire remplit les conditions définies dans le Plan, soit son maintien dans sa fonction de salarié ou de dirigeant. De ce fait, une première tranche de 25 % des options sera acquise un an après leur attribution, soit le 5 avril 2007 ou le 10 octobre 2008, sous réserve du maintien des bénéficiaires dans leurs fonctions, et le reste par tranche de 25 % aux dates anniversaires de la date d'attribution, sous la même condition.

Du fait des règles d'acquisition définitives décrites ci-dessus, aucun exercice n'est intervenu en 2007.

Le tableau ci-dessous précise les attributaires des options de souscription d'actions, mandataires sociaux et salariés non mandataires sociaux du Groupe BioAlliance Pharma, au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2007 (aucune attribution n'a été effectuée au cours du premier trimestre 2008).

<b>Options de souscription d'actions consenties au cours de l'exercice 2007</b>	<b>Nombre d'options attribuées en 2007</b>	<b>Prix d'exercice</b>	<b>Date d'échéance</b>	<b>Plan</b>
Options de souscription d'actions consenties à chaque mandataire social au cours de l'exercice 2007	0	12,55 €	5 avril 2012	SO (2006) 2
Options de souscription d'actions consenties à chaque mandataire social au cours de l'exercice 2007	0	11,18 €	10 octobre 2012	SO (2006) 3
Options de souscription d'actions consenties aux 10 premiers salariés non mandataires sociaux au cours de l'exercice 2007	90 000	12,55 €	5 avril 2012	SO (2006) 2
Options de souscription d'actions consenties aux 10 premiers salariés non mandataires sociaux au cours de l'exercice 2007	55 000	11,18 €	10 octobre 2012	SO (2006) 3

#### 5.2.2.3 MONTANT DES SOMMES PROVISIONNÉES AUX FINS DU VERSEMENT DE PENSIONS, DE RETRAITE OU D'AUTRES AVANTAGES

L'engagement de retraite de BioAlliance Pharma au 31 décembre 2007 s'élève à 245 967 euros (comptes consolidés IFRS).

### 5.2.3 FONCTIONNEMENT DES ORGANES DE SURVEILLANCE ET DE DIRECTION

#### 5.2.3.1 FONCTIONNEMENT DU DIRECTOIRE

Le Directoire est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société ; il les exerce dans la limite des statuts, du règlement intérieur, de l'objet social et sous réserve de ceux expressément attribués par la loi au Conseil de surveillance et aux assemblées d'actionnaires. Sa composition et les mandats de ses membres sont précisés à la section 5.2.1.

Les membres du Directoire se réunissent chaque fois que l'intérêt social l'exige, au lieu indiqué par le Président. Ils peuvent être convoqués par tous moyens, même verbalement. Il va être proposé à l'assemblée générale des actionnaires en date du 29 avril 2008 de voter une résolution prévoyant la possibilité de tenir des réunions du Directoire par visioconférence ou autres moyens de télécommunication, dans les conditions fixées par la législation en vigueur, sauf en ce qui concerne les décisions relatives à l'approbation des comptes de la Société.

#### 5.2.3.2 FONCTIONNEMENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Le Conseil de surveillance exerce un contrôle permanent de la gestion du Directoire. A ce titre, il peut, à toute époque de l'année, opérer les vérifications et contrôles qu'il juge opportuns et se faire communiquer les documents qu'il estime utiles à l'accomplissement de sa mission.

Une fois par trimestre au moins, il entend un rapport du Directoire sur la gestion de la Société.

Le Conseil de surveillance est assisté dans ses travaux par un comité d'audit et un comité des rémunérations. La composition, les missions et les modalités de fonctionnement de ces comités sont définies par le règlement intérieur du Conseil de surveillance.

Cette section est à lire en relation avec la section 5.4.1 du présent document de référence qui comprend le rapport du Président du Conseil de surveillance sur les conditions d'organisation et de préparation des travaux du conseil. En particulier, figure dans ce rapport le compte rendu de l'activité du Conseil de surveillance et de ses deux comités au cours de l'année écoulée.

#### **Règlement intérieur du Conseil de surveillance**

Le Conseil de surveillance a adopté le 21 octobre 2005 son règlement intérieur, en application des recommandations figurant dans le rapport publié, en octobre 2003, par l'AFEP et le MEDEF intitulé « *le gouvernement d'entreprises des sociétés cotées* » (le « rapport Afep-Medef »). Le règlement

intérieur est entré en vigueur le jour de son adoption et ses dispositions qui requièrent la formation de comités sont mises en œuvre progressivement.

Le règlement intérieur décrit l'organisation et le mode de fonctionnement du Conseil de surveillance et de ses comités, et fixe les modalités et les procédures d'évaluation du fonctionnement du Conseil de surveillance et de ses comités.

Le règlement intérieur prévoit également la possibilité de tenir des réunions du Conseil de surveillance par visioconférence ou autres moyens de télécommunication dans les conditions fixées par décret, sauf en ce qui concerne les décisions relatives à l'approbation des comptes de la Société.

Enfin, le règlement intérieur fixe les règles déontologiques (notamment en matière boursière) applicables aux membres du conseil, le cas échéant, à leur représentant permanent, et aux membres des comités.

### **Evaluation du Conseil de surveillance**

Le règlement intérieur fixe les modalités selon lesquelles le Conseil de surveillance procèdera à l'évaluation de son propre fonctionnement. Le Conseil de surveillance consacrera, une fois par an, un point de son ordre du jour à un débat sur son fonctionnement, notamment lors de l'établissement du rapport sur le contrôle interne.

Une évaluation formalisée du fonctionnement du conseil sera réalisée tous les trois ans, avec l'assistance, le cas échéant, de tiers professionnels ou de membres indépendants.

### **Indépendance des membres du Conseil de surveillance**

Le Conseil de surveillance comprend trois membres indépendants, Jean-Claude Deschamps, son Président, François Sarkozy, son Vice-Président, et Georges Hibon.

Ces membres sont considérés comme indépendants en ligne avec les préconisations relatives au gouvernement d'entreprise du rapport Afep-Medef, dans la mesure où ils satisfont notamment les conditions suivantes :

- ne pas être salarié ou membre du Directoire de la Société et ne pas l'avoir été au cours des cinq années précédant leur nomination au sein de la Société ;
- ne pas être client, fournisseur, banquier d'affaires, banquier de financement de la Société ;
- ne pas avoir de lien familial proche avec un mandataire social ;
- ne pas avoir été auditeur de la Société au cours des cinq années précédentes ;
- ne pas être administrateur ou membre du Conseil de surveillance de la Société depuis plus de douze ans ; et

- ne pas détenir directement ou indirectement, plus de 1 % du capital de la Société sur une base totalement diluée ou non.

### **Comité d'audit**

Le Comité d'audit est composé de trois membres du Conseil de surveillance dont deux sont indépendants. Il est présidé par le représentant au Conseil de la Société ING, Denis Biju-Duval et comprend également le Président du Conseil, Jean Claude Deschamps, et le Vice-Président, François Sarkozy.

Le comité d'audit est chargé :

- de s'assurer de la pertinence et de la permanence des méthodes comptables adoptées pour l'établissement des comptes sociaux et consolidés de la Société ;
- de vérifier la mise en place et de contrôler les procédures de contrôle interne sur les données comptables, financières et juridiques de la Société ;
- de vérifier les procédures internes de collecte et de contrôle des informations et de veiller à la qualité de l'information délivrée aux actionnaires.

Il doit notamment procéder aux missions suivantes :

- examiner les documents comptables et financiers, états financiers, annuels, semestriels et trimestriels ainsi que les documents de gestion prévisionnelle ;
- intervenir dans le contrôle interne et externe de la Société ;
- formuler toute recommandation sur la nature, l'étendue et les résultats de la vérification des comptes par les commissaires aux comptes ;
- donner un avis sur les propositions de nomination et d'éventuel renouvellement des commissaires aux comptes présentées à l'assemblée générale des actionnaires, le montant de leurs honoraires et sur toute question relative à leur indépendance.

Le comité d'audit peut étudier toute question portée à sa connaissance et dispose d'un droit de consultation directe, indépendant et confidentiel des commissaires aux comptes, des dirigeants et du personnel de la Société ainsi que de l'ensemble des documents de gestion, des livres et registres de la Société. Le comité d'audit peut, après en avoir informé le Directoire et avoir consulté le Président du Conseil de surveillance, faire procéder à toute analyse, et ce par des experts externes, aux frais de la Société.

Le comité d'audit se réunit, au moins une fois par an, avec les commissaires aux comptes afin d'examiner avec eux, dans le cadre des missions du comité, toutes les questions soulevées par ses membres. En outre, le comité se réunit préalablement à la présentation des comptes annuels par le Directoire au Conseil de surveillance, pour examiner ceux-ci.

### Comité des rémunérations

Le comité des rémunérations est composé de trois membres : le Président, le Vice-Président, tous deux membres indépendants du conseil, et un troisième membre expert en ressources humaines, Dominique Jolivet, qui préside le conseil.

Le comité des rémunérations émet toute recommandation au Conseil de surveillance dans les domaines suivants :

- la fixation initiale et toute augmentation de la rémunération des membres du Directoire (comprenant la part fixe, variable et les avantages en nature, y compris les options de souscription d'actions ou actions gratuites) ;
- la répartition des jetons de présence, le cas échéant, à allouer aux membres du Conseil de surveillance en fonction de critères préétablis ;
- la fixation initiale et toute augmentation de la rémunération des membres indépendants du Conseil de surveillance (comprenant la part fixe, variable et les avantages en nature, y compris les options de souscription d'actions ou actions gratuites) ;
- la fixation initiale et toute augmentation de la rémunération du Président et du Vice-Président du Conseil de surveillance (comprenant la part fixe, variable et les avantages en nature, y compris les options de souscription d'actions ou actions gratuites) ;
- toutes rémunérations exceptionnelles des membres du Conseil de surveillance pour des missions ou mandats spécifiques confiés par le conseil.

Hors situation exceptionnelle, le comité des rémunérations est également consulté une fois par an après que le budget a été approuvé par le Conseil de surveillance, sur les augmentations de salaire et les éventuelles primes accordées aux salariés de la Société.

#### 5.2.3.3 COMITÉ SCIENTIFIQUE

Le comité scientifique est composé du Président du Directoire, du directeur général opérationnel et du directeur scientifique de BioAlliance Pharma, ainsi que de trois membres universitaires, hospitaliers ou scientifiques renommés, provenant d'universités et d'instituts français reconnus.

Le comité scientifique est consulté en fonction des besoins stratégiques de la Société et les membres sont consultés lors de réunions projets, chacun séparément par unité opérationnelle. Il est chargé de guider et d'évaluer les progrès de certains projets ainsi que la pertinence scientifique des nouveaux projets de la Société. Il se réunit en moyenne tous les deux mois pour chacun des projets suivis.

Outre Dominique Costantini et Gilles Avenard, dirigeants de la Société, les membres du comité scientifique sont :

- Christian Auclair, directeur scientifique de BioAlliance Pharma, docteur en pharmacie, docteur ès sciences, directeur du laboratoire de biotechnologie et de pharmacologie génétique appliquée de l'École normale supérieure de Cachan.
- François Clavel, docteur en médecine et directeur de l'INSERM Unité 552 dédiée à la recherche antivirale au sein de l'hôpital Bichat, Paris. Le docteur Clavel a participé à la découverte du virus HIV2 à l'Institut Pasteur ;
- Jean-Marc Aiache, docteur ès sciences et directeur du laboratoire de biopharmacie de l'université de Clermont-Ferrand. Le docteur Aiache est un expert reconnu au niveau international dans le domaine de la technologie des adhésifs et inventeur de la technologie des adhésifs Lauriad® ;
- Patrick Couvreur, docteur ès sciences et professeur à l'école de Pharmacie de Paris et directeur du CNRS Unité UMR 8612, à Châtenay-Malabry. Le professeur Couvreur est l'inventeur de la technologie des nanoparticules Transdrug®.

## 5.3 FACTEURS DE RISQUE ET GESTION DES RISQUES

Les risques significatifs identifiés de BioAlliance Pharma sont des risques relatifs à l'activité de la Société, des risques financiers et des risques juridiques.

Le Groupe cherche en permanence à adapter et améliorer son système de management des risques, par des procédures d'Assurance de Qualité appropriées, par une couverture d'assurance adaptée à ses activités internationales et par la mise en place d'une politique de contrôle interne.

### 5.3.1 LES RISQUES LIÉS À L'ACTIVITÉ DE LA SOCIÉTÉ

Les risques liés à l'activité de la Société peuvent être définis de la façon suivante :

1. risques liés à la recherche et au développement des médicaments ;
2. risques liés aux politiques de prix et de remboursement des médicaments ;
3. risque liés à la commercialisation des médicaments ;
4. risque commercial lié à la dépendance vis-à-vis du produit le plus avancé ;
5. risques spécifiques liés à la structure et à la stratégie de la Société ;
6. risques industriels liés à la manipulation de matières dangereuses.

### 5.3.1.1 RISQUES LIÉS À LA RECHERCHE ET AU DÉVELOPPEMENT DES MÉDICAMENTS

Afin d'achever le développement de ses produits et pour en assurer la commercialisation, la Société doit mettre en œuvre des efforts de Recherche et Développement importants, effectuer de nombreuses études, procéder à des investissements financiers importants et obtenir des autorisations réglementaires. Pour ce faire, la Société est confrontée à un haut degré de risques et d'incertitudes qui sont susceptibles de ralentir ou de suspendre les efforts de développement de ses produits et d'affecter ainsi ses activités.

Pour obtenir une AMM, la Société doit réaliser des essais précliniques et cliniques complets sur l'homme afin de démontrer l'innocuité et l'efficacité de ses produits.

La réalisation d'essais cliniques s'échelonne en règle générale sur plusieurs années et s'avère très coûteuse. Cette réalisation dépend de plusieurs paramètres importants tels que l'indication, la taille de la population affectée, la nature du protocole clinique, la proximité des patients et des sites cliniques, les critères d'éligibilité aux essais, la concurrence pour le recrutement des patients, la disponibilité de quantités suffisantes de produits, l'assistance des tiers et la conformité aux normes réglementaires.

Les essais cliniques sont placés sous le contrôle de comités d'éthique, d'autorités réglementaires ou d'autres services administratifs. Les autorités réglementaires pourraient empêcher la Société d'entreprendre des essais cliniques ou de poursuivre des développements cliniques s'il était avéré que les essais projetés ne respectent pas les standards réglementaires requis, notamment en termes de rapport entre les bénéfices escomptés du produit et ses risques éventuels. A ce titre, les produits développés par la Société étant soit des innovations portant sur le mode de délivrance de médicaments déjà connus, soit de nouvelles molécules, elle devra, tout au long de leur développement, établir l'efficacité et la tolérance de ces nouveaux produits ainsi que le rapport entre le bénéfice thérapeutique attendu et le risque toxique encouru.

Dans le cas où des patients étaient ou venaient à être exposés à des risques imprévus et graves, la Société pourrait choisir, ou les autorités réglementaires pourraient demander à la Société, de suspendre ou de mettre fin à des essais cliniques. Des décès et d'autres événements indésirables pourraient se produire pendant un essai clinique en raison de problèmes médicaux, pouvant être liés ou non au traitement faisant l'objet de l'essai, et imposer à la Société de retarder ou interrompre l'essai. Au vu des résultats d'essai, la Société pourrait de même décider d'abandonner des projets de développement que celle-ci estimait initialement prometteurs.

De plus, il ne peut être garanti que les essais cliniques autorisés seront réalisés par la Société ou ses éventuels partenaires dans les délais prévus ou qu'ils pourront l'être, sans ressources ou apports de connaissances ou savoir-faire supplémentaires.

L'incapacité de la Société à réaliser et à achever des essais cliniques avec succès pourrait avoir un effet négatif significatif sur ses activités, sa situation financière, ses résultats et son développement.

La capacité de la Société à obtenir une AMM pour ses produits dépendra de plusieurs facteurs, au rang desquels figurent les suivants :

- ▶ la possibilité de poursuivre le développement de ses produits qui, à l'exception du Loramyc®, sont actuellement dans des phases cliniques non encore achevées, ou de faire passer ses produits actuellement en développement préclinique à un stade clinique ;
- ▶ le fait que seule ou avec des partenaires éventuels, elle parvienne à mener à bien, et dans les délais impartis, les essais cliniques, avec les ressources et dans les conditions prévues initialement ;
- ▶ le fait que les essais de la Société démontrent l'efficacité et l'innocuité de ses produits ;
- ▶ le fait que les produits de la Société soient approuvés pour une indication donnée ; et
- ▶ la capacité de la Société à annoncer des résultats cliniques plus prometteurs que ceux de ses concurrents.

### 5.3.1.2 RISQUES GÉNÉRAUX LIÉS AUX POLITIQUES DE PRIX ET DE REMBOURSEMENT DES MÉDICAMENTS

Sur beaucoup de marchés et notamment la France, le processus de fixation du prix de vente des médicaments dépend de décisions prises par des commissions et organismes publics ; de ce fait, il échappe largement au contrôle de la Société et constitue en conséquence un facteur de risque. Le prix peut en particulier être fixé par rapport à un tarif forfaitaire jugé acceptable par la collectivité. La capacité de la Société à dégager des profits suffisants sur la vente de ses produits dépendra en partie du niveau de leur mise à disposition et de leur prise en charge par les autorités publiques de santé, les assurances privées de couverture maladie, les organisations de gestion des soins et autres organisations.

Si des produits de la Société n'obtenaient pas un niveau de remboursement approprié, elle pourrait ne pas être en mesure de commercialiser ces produits.

Les gouvernements et autres tiers payeurs s'efforcent activement de contenir les coûts de santé en limitant à la fois la couverture et le taux de remboursement applicables aux nouvelles thérapies. La Société anticipe une évolution croissante et constante des propositions législatives destinées à appliquer les contrôles des gouvernements. L'adoption de ces propositions ou de réformes pourrait affecter l'activité de la Société et le niveau de ses revenus. La Société ne peut donc garantir qu'elle réussisse à maintenir dans le temps le niveau de prix de ses médicaments et le taux de remboursement accepté. Dans ces conditions, le chiffre d'affaires et la rentabilité pourraient s'en trouver significativement modifiés.

### 5.3.1.3 RISQUES LIÉS À LA COMMERCIALISATION DES MÉDICAMENTS

Après l'obtention d'une AMM, d'un prix et d'un taux de remboursement, le lancement d'un médicament sur le marché est soumis à de très nombreuses variables. Ainsi, même si la Société est en mesure d'obtenir et de maintenir les autorisations réglementaires de commercialisation de ses produits, il est possible que :

- la Société n'obtienne pas assez rapidement les AMM pour ses produits, conduisant à retarder la date de commercialisation ;
- la Société ne soit pas en mesure de fabriquer et de commercialiser ses futurs produits à un prix, à un taux de remboursement ou à une échelle lui permettant d'être rentable ;
- les futurs produits de la Société ne rencontrent pas le succès commercial escompté ;
- les futurs produits de la Société perdent leur avantage concurrentiel et soient rendus obsolètes par le développement par des tiers d'autres produits autant ou plus innovants ;
- les futurs produits de la Société ne soient pas commercialisables en raison de réclamations relatives à des droits de propriété de tiers ; ou que
- des produits de la Société déjà commercialisés produisent des effets indésirables graves ou des effets dans le temps différents de ceux initialement prévus, ce qui pourrait limiter ou rendre impossible la poursuite de leur commercialisation.

Dans le cas où le Groupe BioAlliance Pharma ne réussirait pas à développer ou à commercialiser ses produits, ses revenus continueraient à être limités et ses perspectives de développement seraient considérablement amoindries.

### 5.3.1.4 DÉPENDANCE VIS-À-VIS DU PRODUIT LE PLUS AVANCÉ : LE LORAMYC®

La Société, après avoir obtenu l'Autorisation de mise sur le marché en octobre 2006 et le prix en juin 2007, a lancé le Loramyc® en France en septembre 2007. Le Loramyc® est le produit le plus avancé de la Société.

La Société projette qu'à court terme, la quasi-totalité de ses revenus directs proviendra de la commercialisation du Loramyc® en France et en Europe à condition que celui-ci obtienne un prix satisfaisant dans la plupart des pays européens. La Société devra positionner ce produit par rapport aux thérapies alternatives existantes et inciter les services hospitaliers à changer leurs habitudes thérapeutiques, avec l'objectif d'obtenir le référencement du produit, c'est-à-dire son inscription dans les formulaires des hôpitaux et des cliniques, aussi bien en France que dans les autres pays européens.

Si BioAlliance Pharma ne parvenait pas à commercialiser le Loramyc® avec succès, les revenus seraient limités, ce qui affecterait l'équilibre financier de la Société.

### 5.3.1.5 RISQUES SPÉCIFIQUES LIÉS À LA STRUCTURE ET À LA STRATÉGIE DE LA SOCIÉTÉ

#### ***Besoin d'attirer et de fidéliser le personnel-clé***

BioAlliance Pharma est en position de forte dépendance vis-à-vis des principaux membres de son équipe scientifique et de direction. La perte d'un ou plusieurs membres de l'équipe scientifique et de direction de la Société serait susceptible d'entraîner des effets défavorables significatifs sur les activités, la situation financière, les résultats et le développement global de la Société. Celle-ci a conclu des contrats d'assurance « hommes-clés », décrits en section 5.3.4 du présent document de référence, pour Dominique Costantini et Gilles Avenard. BioAlliance Pharma est, par ailleurs, désireuse d'engager du personnel qualifié supplémentaire afin de structurer la Société, en particulier pour cette phase de croissance internationale. Il existe sur le plan mondial une concurrence intense pour le recrutement de salariés qualifiés présentant un tel profil et la Société ne peut garantir qu'elle sera capable de continuer à attirer et à fidéliser ce personnel.

#### ***Externalisation des capacités de recherche et de fabrication***

La Société fait appel à des sous-traitants en matière de recherche et de fabrication de produits et n'a donc développé qu'un savoir-faire limité dans ces domaines. Bien que la Société estime que le nombre de sous-traitants pouvant lui offrir des capacités de recherche et de fabrication reste significatif, l'indisponibilité de ces derniers pour mener à bien un projet ou leur défaillance pourrait avoir un effet défavorable sur le développement de ses produits et la génération de revenus futurs. De plus, la dépendance de la Société vis-à-vis de tiers et son absence d'infrastructure pour la fabrication de ses produits à l'échelle industrielle pourraient affecter sa capacité à commercialiser ses produits dans des délais raisonnables et de manière compétitive.

La Société a confié à un tiers la production de son produit le plus avancé, le Loramyc®. En cas de défaillance de celui-ci, la Société pourrait se trouver provisoirement en rupture de stock, ce qui affecterait le succès de la commercialisation du Loramyc®.

Dans le cas où la Société changerait de fabricant pour le Loramyc®, elle devrait procéder à la revalidation du procédé et des procédures de fabrication de ce produit en conformité avec les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) en vigueur dans l'industrie pharmaceutique. Cette revalidation pourrait être coûteuse, longue, et pourrait requérir l'attention des personnes les plus qualifiées de la Société. Si la revalidation était refusée, la Société pourrait être contrainte à rechercher un autre fournisseur, ce qui pourrait aussi accroître les coûts de fabrication du produit. La Société devrait également démontrer, par des études pharmaceutiques, que le Loramyc®, tel qu'il est produit par les nouveaux fabricants, est comparable à celui enregistré. De nouvelles études

cliniques pourraient également être requises, si les études pharmaceutiques ne parvenaient pas à démontrer la similitude du produit.

La Société externalise également les fabrications de ses produits en Phase III, aciclovir Lauriad® et doxorubicine Transdrug® chez des sous-traitants en Europe ; la Société ne peut garantir que tous les lots produits seront conformes d'emblée et qu'il ne s'ensuivra pas des délais supplémentaires dans la réalisation des essais cliniques.

### **Accords de partenariats**

Dans le cadre de sa stratégie, la Société est amenée à rechercher des partenaires pour le développement clinique et la commercialisation de certains de ses produits. BioAlliance a signé en juillet 2007 un accord avec la Société PAR Pharmaceutical pour la commercialisation du miconazole Lauriad® (Loramyc®) aux États-Unis. BioAlliance ne peut garantir que l'enregistrement du miconazole Lauriad® sera obtenu aux États-Unis dans les délais estimés ni que PAR obtiendra le prix satisfaisant de commercialisation aux États-Unis pour le lancement du produit.

Les mêmes risques concernent l'accord signé par la Société en mars 2008 pour la commercialisation du Loramyc™ en Corée, Taiwan, Singapour et Malaisie.

La Société, par ailleurs, ne peut garantir qu'elle parvienne à conclure les autres partenariats pour la vente et le marketing du miconazole Lauriad® (Loramyc®) ou d'un quelconque autre produit qu'elle développe, ni qu'elle parvienne à conserver les partenariats déjà conclus, à des conditions économiquement raisonnables.

### **Concurrence**

Les marchés sur lesquels intervient la Société sont bien définis, très concurrentiels et connaissent une évolution rapide. La Société est en concurrence avec des sociétés de taille plus importante, qui ont une plus grande expérience industrielle et commerciale et qui disposent de ressources nettement supérieures. En conséquence, la Société ne peut garantir que ses médicaments :

- obtiendront les autorisations réglementaires nécessaires et atteindront les marchés visés plus rapidement que ceux de ses concurrents ;
- seront concurrentiels face à d'autres produits développés ou en cours de développement qui s'avèreraient plus sûrs, plus efficaces ou moins onéreux ;
- s'adapteront assez rapidement à l'apparition et au développement de nouvelles technologies et aux avancées scientifiques ;
- seront acceptés par les centres médicaux, les médecins ou les patients à la place des traitements existants ; et
- seront effectivement compétitifs par rapport aux autres produits pour traiter les mêmes indications.

Il est probable que de nouveaux développements se poursuivront au sein de l'industrie pharmaceutique et dans les instituts de recherche publics et privés. Outre le développement de produits plus sûrs, plus efficaces ou moins onéreux que ceux développés par la Société, ses concurrents pourraient fabriquer et commercialiser leurs produits dans de meilleures conditions. De plus, des développements technologiques rapides par ces concurrents pourraient rendre les médicaments de la Société ou ses éventuels produits obsolètes avant qu'elle n'ait pu rentabiliser les frais de recherche, de développement et de commercialisation engagés pour ses produits.

La concurrence de produits génériques pourrait survenir à terme. Cependant, à court terme, la Société peut compter sur la double protection de la longévité de ses brevets et de la spécificité de ses marchés.

Même si les produits de la Société étaient commercialisés avec succès, ils pourraient tarder à être reconnus par le marché et la Société pourrait ne pas être en mesure de compenser ses coûts par ses éventuels revenus. Afin de faire accepter au marché ses produits plutôt que ceux déjà présents, la Société devra consentir des efforts importants tant en termes de marketing que d'investissements.

Enfin, les contrats conclus entre la Société et ses employés, en particulier le personnel-clé, ne comportent pas de clauses de non-concurrence. La Société ne bénéficie pas de la protection afférente à ce type de clauses, même si elle entend par ailleurs maintenir et développer une politique de fidélisation par l'attribution de titres donnant accès au capital aux personnes clés de la Société.

### **5.3.1.6 RISQUES INDUSTRIELS LIÉS À LA MANIPULATION DE MATIÈRES DANGEREUSES**

Les programmes de Recherche et Développement de la Société, ses activités d'études précliniques et d'essais cliniques nécessitent le stockage, sous contrôle, l'utilisation et l'élimination de substances dangereuses et de matériaux biologiques, en particulier des principes actifs génotoxiques ainsi que des produits biologiques, y compris des virus pathogènes pour l'homme. La Société est soumise à des lois et à des réglementations relatives à l'usage, à la fabrication, au stockage, à la manipulation et à l'élimination de substances dangereuses et de déchets biologiques. Même si la Société considère que ses procédures de sécurité relatives à la manipulation et à l'élimination de ces substances dangereuses sont conformes aux normes légales et réglementaires, elle ne peut néanmoins écarter le risque d'une contamination ou d'une blessure accidentelle occasionnée par ces substances dangereuses. La Société a donc mis en place, en accord avec son courtier et la compagnie d'assurances, des garanties de responsabilité civile en adéquation avec les risques qu'elle a évalués.

Par ailleurs, en cas de non-respect des réglementations en vigueur, la Société pourrait se voir infliger des amendes et devoir suspendre sa production ou l'ensemble de ses activités. Le respect des législations relatives à l'environnement, la santé et la sécurité, impose des coûts à la Société qui pourrait être amenée à engager des dépenses significatives pour

se conformer aux législations futures en matière d'environnement et ce, le cas échéant, dans chacun des pays où elle pourrait être amenée à exercer. La mise en conformité avec les législations et réglementations environnementales pourrait contraindre la Société à acquérir des équipements, à modifier des installations et plus généralement à engager des dépenses supplémentaires importantes, ce qui pourrait avoir un effet défavorable sur ses activités, sa situation financière, ses résultats et son développement.

### 5.3.2 RISQUES FINANCIERS

#### 5.3.2.1 HISTORIQUE DES PERTES D'EXPLOITATION – RISQUES SPÉCIFIQUES LIÉS AUX PERTES PRÉVISIONNELLES

La Société a enregistré des pertes nettes d'exploitation depuis le début de ses activités en 1997. Au 31 décembre 2007, les pertes cumulées s'élevaient à 51,7 millions d'euros en normes comptables françaises. Ces pertes d'exploitation résultent principalement d'investissements dans des frais de recherche et dans des coûts de développement pour la réalisation des études précliniques et des essais cliniques. La Société anticipe de nouvelles pertes d'exploitation substantielles pour les prochaines années au fur et à mesure que ses activités de Recherche et Développement, d'études précliniques et d'essais cliniques se poursuivront. A la date d'enregistrement du présent document de référence, seul le Loramyc® en France génère un chiffre d'affaires direct. Les autres revenus proviennent d'accords conclus en 2007 et de l'activité de diagnostic réalisée, en sous-traitance, pour la société américaine Eurofins-VIRalliance, Inc.

La rentabilité du Groupe dépendra de sa capacité, seul ou avec des partenaires, à développer, produire et commercialiser avec succès ses produits. En cas de retard conséquent sur les lancements en Europe et les prises de part de marché, elle pourrait ne pas atteindre l'équilibre avant plusieurs années. Par ailleurs, il est probable que la Société ne verse pas de dividendes à ses actionnaires à court et moyen terme.

#### 5.3.2.2 BESOINS FUTURS EN CAPITAUX ET FINANCEMENTS COMPLÉMENTAIRES INCERTAINS

Les phases ultimes de développement des produits de l'industrie biotechnologique et biopharmaceutique nécessitant des investissements croissants, les besoins de financement de la Société continueront à augmenter à mesure que la Société investira pour développer des produits existants et nouveaux. La Société considère cependant que les produits de l'augmentation de capital qu'elle a réalisée dans le cadre de son introduction en Bourse et lors du placement privé d'août 2007 sont suffisants pour couvrir ses besoins de financement futurs, compte tenu des revenus générés par son premier produit Loramyc®. La Société pourrait toutefois avoir besoin de lever de façon anticipée des fonds supplémentaires en raison de divers facteurs, tels que :

- › des opportunités imprévues de développement de nouveaux produits prometteurs ou d'acquisition de technologies ou d'autres activités ;

- › des coûts plus élevés et des progrès plus lents que ceux escomptés par la Société pour le développement de nouveaux produits et pour l'obtention des AMM indispensables ;

- › des coûts exposés par la Société pour déposer, maintenir et défendre des brevets et autres droits de propriété intellectuelle ;

- › des coûts exposés par la Société pour répondre aux développements technologiques et du marché, pour conclure et maintenir en vigueur des accords de collaboration et pour assurer la fabrication et la commercialisation efficaces de ses produits ; et

- › l'incapacité de la Société à établir des accords de collaboration dans les délais envisagés.

#### 5.3.2.3 RISQUE CONCERNANT L'ACTIVITÉ DE PRESTATION DE RECHERCHE POUR EUROFINS-VIRALLIANCE, INC. (EVI).

BioAlliance Pharma a transféré, le 15 décembre 2005, l'activité de diagnostic développée par son ancienne filiale VIRalliance à une filiale du groupe Eurofins aux États-Unis (EVI), afin de se désengager de cette activité qu'elle ne souhaitait pas poursuivre dans l'avenir, pour se concentrer sur ses activités pharmaceutiques. A la suite de ce transfert, BioAlliance Pharma n'exerce plus directement cette activité, hormis dans le cadre d'un contrat de prestation de services conclu avec EVI. Compte tenu des évolutions apparues dans le marché des tests de mesure de la résistance virale aux médicaments, la société EVI n'a pas réalisé le chiffre d'affaires attendu et a pris du retard dans le transfert de cette activité aux États-Unis. En particulier, les recrutements envisagés n'ont pas été concrétisés et le laboratoire n'est pas finalisé. Dans ce contexte, BioAlliance ne peut garantir ni le succès de la société EVI au plan commercial, ni que le contrat se poursuive jusqu'à son échéance en 2009 et qu'en conséquence, elle n'aura pas à reclasser le personnel affecté à cette activité avant ce terme.

#### 5.3.2.4 RISQUE DE CHANGE

Au cours de l'année 2007, la Société a signé un accord de licence exclusif avec la société PAR Pharmaceutical située aux États-Unis, pour un montant total de 65 millions de dollars. 15 millions de dollars ont été reçus à la signature par la Société et convertis en euros pour une contrevaletur de 11 millions d'euros. 50 millions de dollars restent à recevoir et seront payés à l'obtention de l'AMM pour le Loramyc® aux États-Unis (20 millions de dollars) et lors de l'atteinte de paliers de chiffre d'affaires (30 millions de dollars). Etant donné l'incertitude concernant ces éléments déclencheurs ainsi que la date probable des paiements, la Société n'a pas mis en œuvre de couverture du risque de change. Il est donc possible que le taux de change EUR/USD évolue de manière défavorable pour la Société et que le montant total converti en euros soit moins important qu'initialement anticipé. Dès que les hypothèses de versement seront confirmées, la Société entend sécuriser ces flux en dollars. Par ailleurs, la politique

d'acquisitions ciblées prévue par la Société peut conduire à la signature d'accords de licence libellés en dollars dont les paiements pourront équilibrer les recettes provenant de PAR Pharmaceutical.

En ce qui concerne l'activité courante de la Société, l'essentiel des recettes et paiements sont en euros et il n'y a pas de risque de change.

### 5.3.2.5 RISQUE DE TAUX

La Société n'ayant pas contracté d'emprunts, ce point n'est pas applicable.

### 5.3.2.6 RISQUE DE LIQUIDITÉ ET RISQUE SUR ACTIONS

La trésorerie disponible de la Société est exclusivement investie en OPCVM monétaires sur lesquels le risque sur actions est inexistant. Ces placements sont immédiatement disponibles et à volatilité très faible, ils ne présentent donc pas de risque de liquidité. Une information sur la valeur de marché du portefeuille de valeurs mobilières de placement est incluse dans l'annexe aux comptes consolidés à la section 4.1 du présent document de référence.

Afin d'évaluer le suivi des principaux risques financiers concernant son activité, la Société a mis en place, dans le cadre de son système d'Assurance qualité, des procédures opératoires standard de gestion sur le suivi mensuel des charges et des revenus affectés à chaque projet comparé au budget, sur le suivi, l'approbation et le paiement des factures fournisseurs, sur le suivi des contrats et des subventions et sur le suivi de la trésorerie.

## 5.3.3 RISQUES JURIDIQUES

### 5.3.3.1 LIMITES DE LA PROTECTION PAR LES BREVETS ET AUTRES DROITS DE PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Le succès commercial de la Société dépend de sa capacité à obtenir, maintenir et protéger ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle. Dans le domaine pharmaceutique où la Société exerce ses activités, le droit des brevets continue d'évoluer et présente des incertitudes. Au moment du dépôt d'un brevet, d'autres brevets peuvent avoir une antériorité mais ne pas être encore publiés. La délivrance d'un brevet n'en garantit par conséquent pas la validité, ni l'applicabilité qui peuvent toutes deux être contestées par des tiers.

Par conséquent, la Société ne peut garantir que :

- elle développera de nouvelles inventions ;
- les demandes d'enregistrement de brevets qui sont en cours d'examen donneront effectivement lieu à la délivrance de brevets ;
- les brevets délivrés ou donnés en licence à la Société ou à ses partenaires ne seront pas contestés par des tiers ou invalidés ;
- l'étendue de la protection conférée par les brevets soit suffisante pour la protéger de ses concurrents ;

- ses produits ne contreferont pas, ou ne seront pas accusés de contrefaire, des brevets appartenant à des tiers ; ou
- des tiers n'intenteront pas une action ou ne revendiqueront pas un droit de propriété sur les brevets ou autres droits de propriété intellectuelle de la Société.

La délivrance et l'applicabilité d'un brevet dans le domaine biopharmaceutique soulèvent des questions juridiques et scientifiques complexes. Jusqu'ici, aucune politique uniforme n'a émergé au niveau mondial sur le contenu des brevets octroyés dans le domaine des biotechnologies et sur l'étendue des revendications autorisées. Dans la mesure où les brevets de la Société protègent un grand nombre de composés, certains de ses brevets peuvent couvrir des composés dérivés protégés par des brevets détenus par des tiers, ce qui pourrait empêcher l'exploitation de ces composés par BioAlliance Pharma. Les demandes de brevet ne sont généralement pas publiées avant un délai de dix-huit mois à compter des demandes de priorité et, aux États-Unis, certaines demandes ne sont pas publiées avant l'obtention du brevet. En outre, aux États-Unis, les brevets peuvent être accordés en fonction de la date d'invention, ce qui n'entraîne pas toujours l'attribution du brevet à celui qui a déposé en premier la demande. La publication des découvertes peut ainsi être retardée de plusieurs mois, et souvent de plusieurs années, par rapport aux dépôts de brevets et de découvertes. Par conséquent, la Société n'a pas la certitude que d'autres sociétés n'ont pas, avant elle, mis au point les inventions couvertes par les demandes de brevet en cours ou été les premières à avoir déposé des demandes de brevet sur ces inventions.

Dans ce cas, la Société pourrait devoir obtenir les licences adéquates sur ces brevets, interrompre ou modifier certaines activités ou procédés, voire développer ou obtenir des technologies alternatives, ce qui est susceptible d'avoir des conséquences défavorables sur le développement de ses produits et la génération de revenus futurs.

Les concurrents de la Société pourraient contrefaire ses produits. Afin de l'empêcher, la Société pourrait devoir intenter des actions en contrefaçon longues et coûteuses. La protection vis-à-vis de l'utilisation non autorisée des droits de propriété intellectuelle est difficile et la Société ne peut garantir qu'elle réussira à en assurer le maintien. De plus, avec l'expansion de l'industrie pharmaceutique et l'accroissement du nombre de brevets délivrés, le risque que les technologies de la Société donnent lieu à des actions en contrefaçon contre la Société s'accroît.

Une action en justice pourrait s'avérer nécessaire afin de faire respecter les droits de propriété intellectuelle, de protéger les secrets commerciaux ou de déterminer la validité et l'étendue des droits de propriété intellectuelle de la Société. Tout litige pourrait entraîner des dépenses considérables, réduire d'éventuels bénéfices réalisés par la Société et ne pas lui apporter la protection recherchée. Les concurrents de la Société pourraient contester avec succès ses brevets, qu'ils lui aient été délivrés ou licenciés, devant un tribunal ou dans le cadre d'autres procédures, ce qui pourrait avoir pour conséquence de réduire l'étendue des brevets de la Société.

Enfin, les salariés de la Société qui ont participé aux inventions couvertes par les brevets pourraient prétendre être indemnisés en sus de leur rémunération au titre de leur contrat de travail. A cet effet, BioAlliance Pharma, en application du Code de la propriété intellectuelle, s'est engagé à reconnaître et à rémunérer les résultats innovants de ses inventeurs salariés. Cette reconnaissance s'est traduite par la mise en place, en 2006, d'une procédure de désignation des inventeurs, selon les critères définis par la loi de brevets, et la signature d'une charte d'entreprise relative au régime des inventeurs salariés.

Dans ce cadre, 14 inventeurs, dont certains sont cités sur plusieurs familles de brevets, qui sont salariés ou étaient salariés de BioAlliance Pharma au moment de l'invention, ont été rémunérés pour un montant total de 31 900 euros au titre de l'exercice 2007.

### 5.3.3.2 RISQUES LIÉS AUX ACCORDS DE LICENCES

L'activité de la Société dépend d'accords de licence lui permettant d'utiliser les technologies telles que décrites à la section 2.2.4 du présent document de référence. Les licences concédées par les partenaires de la Société sur des technologies que celle-ci utilise ou cherche à utiliser pour ses produits stipulent qu'elles pourraient être révoquées si la Société ne se conforme pas à certaines conditions, notamment financières. Afin de respecter ces conditions, la Société pourrait devoir, conformément aux termes de ces licences, augmenter les ressources initialement affectées à ses projets de développement. De plus, l'obtention de ces licences peut être sujette au consentement de tiers qui pourrait être refusé. Les accords de licences conclus par la Société peuvent aussi comprendre des dispositions qui doivent être respectées par les concédants de la Société. Si la Société compte sur ses concédants pour poursuivre toute violation par des tiers des brevets dont la licence (notamment exclusive, en partie ou totalement) leur est octroyée, la Société ne peut toutefois garantir que ses concédants sont ou seront désireux d'engager de telles poursuites.

### 5.3.3.3 DÉPENDANCE À L'ÉGARD DE SECRETS COMMERCIAUX

La Société fournit occasionnellement des informations et des produits à des chercheurs travaillant au sein d'institutions universitaires ou d'autres entités publiques ou privées ou leur demande de conduire certains tests, et, dans les deux cas, elle conclut des accords de confidentialité appropriés avec chacune de ces entités et un contrat de recherche lui attribuant les droits afférents à toute nouvelle invention. Cependant, la Société ne peut garantir que ces entités ne revendiqueront pas des droits de propriété intellectuelle en ce qui concerne les résultats des tests conduits par leurs chercheurs, ni qu'elles accorderont des licences concernant ces droits à la Société à des conditions acceptables. La Société pourrait supporter d'importantes pertes en cas de revendication ou dans l'hypothèse d'une non-obtention par la Société d'une licence sur ces droits.

La Société s'appuie également sur des technologies, des procédés, du savoir-faire et des données confidentielles non brevetées qu'elle protège par des accords de confidentialité

avec ses employés, ses consultants et certains cocontractants. La Société ne peut toutefois garantir que ces accords seront respectés, que la Société disposera de recours suffisants en cas de divulgation, ni que ces données confidentielles ne seront pas portées à la connaissance de tiers de toute autre manière ou utilisées et développées indépendamment par des concurrents.

### 5.3.3.4 RISQUES LIÉS À L'ENVIRONNEMENT RÉGLEMENTAIRE

À ce jour, seul le miconazole Lauriad® (Loramyc®), a obtenu une AMM en France, au Royaume-Uni et au Danemark. La Société ne peut être assurée qu'elle recevra les autorisations nécessaires pour commercialiser l'un quelconque de ses autres produits ou qu'elle obtiendra les enregistrements dans les autres pays. Les produits de la Société sont soumis à de nombreuses législations très rigoureuses et les exigences réglementaires applicables sont incertaines et sujettes à modifications. La FDA, l'AFSSAPS et l'EMA, ainsi que leurs homologues dans d'autres pays, réglementent, entre autres, la recherche et le développement, les tests précliniques, les essais cliniques, la fabrication, l'innocuité, l'efficacité, l'archivage, l'étiquetage, la commercialisation et la distribution des produits thérapeutiques.

Le processus réglementaire d'autorisation des nouveaux produits thérapeutiques est coûteux, peut prendre de nombreuses années et son résultat est imprévisible. Les exigences et les processus réglementaires varient largement d'un pays à l'autre, de sorte que les éventuels partenaires stratégiques de la Société ou la Société elle-même pourraient ne pas être en mesure d'obtenir à temps l'autorisation dans chaque pays concerné. Les produits de la Société étant basés sur de nouvelles technologies en constante évolution, et n'ayant pas été testés de manière approfondie chez l'homme, les exigences réglementaires applicables sont encore incertaines et pourraient faire l'objet de modifications importantes. Des modifications de la réglementation pendant le développement du produit et son examen réglementaire peuvent entraîner des retards ou un refus d'autorisation.

Aux États-Unis, en Europe et dans d'autres pays, la réglementation est susceptible :

- de retarder ou d'augmenter de manière significative les coûts liés au développement, aux tests, à la fabrication et à la commercialisation des produits de la Société ;
- de limiter les indications pour lesquelles la Société serait autorisée à commercialiser ses produits ;
- d'imposer de nouvelles exigences plus strictes, de suspendre l'AMM des produits de la Société, d'exiger l'arrêt des essais cliniques ou celui de la commercialisation, si des résultats inattendus sont obtenus pendant des essais par d'autres chercheurs sur des produits similaires à ceux de la Société ; ou
- d'imposer des étiquetages contraignants.

Si la Société ne respectait pas la législation et la réglementation qui régissent ses activités, elle pourrait

faire l'objet de sanctions, qui pourraient inclure un refus d'autoriser ses demandes en cours, des rappels de ses produits, des restrictions de vente, la suspension temporaire ou permanente de ses opérations ainsi que des poursuites civiles ou pénales.

#### 5.3.3.5 RISQUES DE MISE EN JEU DE LA RESPONSABILITÉ DU FAIT DES PRODUITS

La Société est exposée au risque de mise en cause de sa responsabilité, en particulier du fait de ses produits. Des plaintes ou des poursuites pourraient être déposées ou engagées contre la Société par des patients, les autorités réglementaires, des sociétés de biotechnologie et de biopharmacie et tout autre tiers utilisant ou commercialisant les produits de la Société. Ces risques sont inhérents au contrôle, à la fabrication et à la commercialisation de produits thérapeutiques humains. La Société a mis en place des garanties de responsabilité produits en adéquation avec les risques qu'elle a évalués.

#### 5.3.3.6 RISQUES LIÉS À LA FLUCTUATION DES TAXES SUR LES MÉDICAMENTS

Le déficit de certains systèmes nationaux de mutualisation et de prise en charge du coût des médicaments a conduit et pourrait conduire les pouvoirs publics dans certains pays à imposer des taxes sur les activités des entreprises exploitant des médicaments. L'introduction de telles taxes ou leur augmentation pourrait avoir un impact négatif sur l'activité et la rentabilité de la Société.

#### 5.3.3.7 RISQUES LIÉS AUX CRÉDITS D'IMPÔT RECHERCHE

La Société bénéficie de crédits d'impôt recherche, qui ont été remboursés et contrôlés au titre des années 1998 à 2002. Le remboursement du crédit d'impôt de 2003 a été demandé à l'administration fiscale fin 2007. Toutefois, concernant 2003 et les années suivantes, il ne peut être exclu que les services fiscaux ne remettent en cause les modes de calcul des dépenses de Recherche et Développement retenus par la Société.

#### 5.3.3.8 RISQUES LIÉS AUX LITIGES (PROCÉDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE)

Quatre salariés du Groupe ont saisi le conseil des prud'hommes à la suite de leur licenciement. Deux procédures seulement sont encore en cours. Cependant ces procédures ne sont pas de nature à avoir un impact défavorable significatif sur l'activité ou les résultats de la Société.

Par ailleurs, à la connaissance de la Société, aucune action judiciaire n'est susceptible d'avoir un impact défavorable significatif sur son activité ou son résultat.

### 5.3.4 ASSURANCE ET COUVERTURE DES RISQUES

Pour mettre en œuvre sa politique d'assurances, la Société œuvre en collaboration avec un courtier spécialisé dans le domaine des biotechnologies, qui dispose d'un cabinet associé aux États-Unis et le cas échéant de correspondants

locaux dans divers pays. La Société dispose d'une couverture d'assurance adaptée à ses activités au plan mondial, et notamment pour ses essais cliniques en France, aux États-Unis, et dans tous les pays concernés.

La Société a souscrit plusieurs polices d'assurance dont les principales sont les suivantes :

› Une police d'assurance de « responsabilité civile » couvrant :

- la « responsabilité civile exploitation », qui garantit la Société contre les conséquences pécuniaires de la responsabilité civile pouvant lui incomber en raison des dommages corporels, matériels et immatériels causés aux tiers et imputables aux activités de la Société, et ce, pour un montant garanti de 7 500 000 euros par sinistre ;
- la « responsabilité civile produits », qui garantit la Société contre les conséquences pécuniaires de la responsabilité civile pouvant lui incomber en raison des dommages corporels, matériels et immatériels causés aux tiers et imputables aux produits de la Société, tant avant qu'après livraison, et incluant la société Catalent (ex-Cardinal Health), en tant qu'assuré additionnel, pour les produits fabriqués par cette dernière pour le compte de la Société, pour un montant annuel garanti de 2 000 000 euros, et ce, depuis 2007, année du lancement du Loramyc® ;
- la « responsabilité civile défense pénale et recours », pour un montant garanti de 30 000 euros par litige ;

› une police d'assurance « responsabilité civile des dirigeants et mandataires sociaux », garantissant les mises en cause dans l'exercice de leurs fonctions, avec un plafond garanti de 5 000 000 euros par année et par sinistre ;

› une police d'assurance « dommages aux biens » qui couvre notamment les risques d'incendie, de dégâts des eaux, de vols, de bris de machines et de glaces, ainsi que les risques locatifs, dans les locaux de la Société à Paris et à Châtenay-Malabry ;

› les polices d'assurance spécifiques pour chacun des essais cliniques dont la Société est le promoteur. La tarification et les montants garantis dépendent de la réglementation et de la législation locale applicable au centre d'investigation clinique concerné. En France, le code de la santé publique prévoit une obligation d'assurance des promoteurs d'essais cliniques. Dans les pays où il n'y a pas une telle obligation, la Société a néanmoins souscrit un contrat d'assurance couvrant sa responsabilité du fait de la réalisation d'essais cliniques. Le montant global des primes dépend du nombre de patients inclus dans les essais et de leur situation géographique. Au 31 décembre 2007, les trois essais cliniques de Phase III étaient en cours et couverts :

- essai miconazole Lauriad® aux États-Unis, au Canada et en Afrique du Sud ;

- essai doxorubicine Transdrug® en France, en Belgique, et, à venir, en Italie, en Australie, en Angleterre, et en Allemagne ;
- Essai aciclovir Lauriad® en Pologne, en Allemagne, en République tchèque, en France, aux États-Unis, en Australie et en Angleterre.

La Société s'est assurée d'être suffisamment couverte pour chacun de ces essais dans chacun de ces pays.

- Une police d'assurance « hommes-clés » garantissant les risques d'accidents corporels dont le Président du Directoire, Madame Dominique Costantini, ou le directeur Général, Gilles Avenard, pourraient être victimes, avec un plafond garanti de 500 000 euros en cas de décès par accident ou d'invalidité permanente par accident.
- Une police d'assurance « Stock and transit », couvrant le stockage et le transport des produits de la Société depuis les établissements du fabricant Catalent jusqu'aux entrepôts du dépositaire Dépolabo. Les montants garantis au titre de cette police d'assurance sont régulièrement mis à jour en fonction des activités de la Société.
- Enfin, dans le cadre des travaux d'aménagement réalisés actuellement dans les nouveaux locaux que la Société a pris à bail, la Société a souscrit une police d'assurance « tous risques chantiers et maître d'ouvrage », pour la durée des travaux, couvrant tous les risques chantier, les dommages aux existants et la responsabilité civile du seul maître d'ouvrage.

Les primes d'assurance rattachées à l'exercice 2007 s'élèvent à 243 171 euros. Ce chiffre, en augmentation de 177 % par rapport à l'exercice 2006, s'explique par le développement et l'internationalisation des essais cliniques en cours, et par la commercialisation du Loramyc® en France.

La définition de la politique d'assurances s'inscrit dans un souci d'efficacité, tant dans la négociation que dans la gestion des polices. C'est au regard du développement et de l'internationalisation des activités du Groupe que la politique de gestion des risques devrait se poursuivre en 2008, en étroite cohérence avec l'évolution de nos activités.

## **5.4 CONTRÔLE INTERNE : RAPPORT DU PRÉSIDENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE SUR LES CONDITIONS D'ORGANISATION ET DE PRÉPARATION DES TRAVAUX DU CONSEIL DE SURVEILLANCE ET SUR LES PROCÉDURES DE CONTRÔLE INTERNE MISES EN PLACE PAR LA SOCIÉTÉ**

Conformément à l'article L. 225-68 alinéa 7 du Code de commerce, le Président du Conseil de surveillance de

BioAlliance Pharma a établi, à l'occasion de la clôture de l'exercice clos le 31 décembre 2007, un rapport sur les conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil de surveillance et des procédures de contrôle interne mises en place par la Société, dont il ressort les éléments suivants.

### **5.4.1 CONDITIONS DE PRÉPARATION ET D'ORGANISATION DES TRAVAUX DU CONSEIL DE SURVEILLANCE**

Les règles relatives aux missions et au fonctionnement du Conseil de surveillance sont fixées par la loi, les statuts et le règlement intérieur du Conseil. Ce dernier<sup>(1)</sup> fixe les relations entre le Directoire et le Conseil de surveillance, détermine les pouvoirs du Conseil et ceux des comités et détaille les modalités de fonctionnement du Conseil ainsi que les règles de déontologie s'appliquant à ses membres. Ce règlement est disponible sur le site de la Société ([www.bioalliancepharma.com](http://www.bioalliancepharma.com)).

#### 5.4.1.1 COMPOSITION DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

En vertu des dispositions légales et statutaires, le Conseil de surveillance est composé de trois membres au moins et de dix-huit au plus, nommés par l'assemblée générale des actionnaires pour une durée de trois ans.

Au cours de l'exercice 2007, le Conseil de surveillance a été composé de cinq membres, dont trois sont considérés comme indépendants au regard des critères fixés par le règlement intérieur du Conseil. Ces critères d'indépendance s'inspirent de la définition des rapports de place sur le gouvernement d'entreprise fondée sur le principe selon lequel un membre du Conseil de surveillance est indépendant dès lors qu'il n'entretient aucune relation avec la Société ou sa direction qui soit de nature à compromettre sa liberté de jugement.

- Monsieur Jean-Claude Deschamps, membre indépendant, Président du Conseil ;
- Monsieur François Sarkozy, Vice-Président, membre indépendant ;
- Monsieur Georges Hibon, membre indépendant ;
- Monsieur Denis Biju-Duval, représentant permanent de la Société ING ;
- Monsieur Bernard Daugeras, représentant permanent de la Société Auriga Partners ;

#### 5.4.1.2 MISSIONS DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Le Conseil de surveillance assume une mission de contrôle permanent de la gestion de la Société par le Directoire, ainsi qu'un pouvoir périodique de vérification.

(1) Se réfère aux recommandations sur le gouvernement d'entreprise des sociétés cotées du rapport AFEP/MEDEF publié en octobre 2003.

Le règlement intérieur du Conseil précise que cette mission de contrôle s'étend aux domaines suivants :

- examen de la situation financière, de la situation de trésorerie, des documents de gestion prévisionnelle et des engagements de la Société ;
- examen des moyens mis en œuvre par la Société, les commissaires aux comptes et l'audit interne pour s'assurer de la régularité et de la sincérité des comptes sociaux et consolidés ;
- examen des informations données aux actionnaires et au marché ;
- autorisation préalable de certaines décisions du Directoire.

#### 5.4.1.3 FONCTIONNEMENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE

Pour lui permettre d'exercer pleinement sa mission de contrôle, le Conseil de surveillance a précisé dans son règlement intérieur qu'il peut opérer les vérifications et contrôles qu'il juge opportuns et se faire communiquer les documents qu'il estime utiles à l'accomplissement de sa mission.

En pratique, préalablement à la tenue des réunions du Conseil, ses membres se voient remettre tout document utile à leur information. Cette information est à la charge du Président du Conseil et du Président du Directoire. En dehors de toute réunion, les membres du Conseil de surveillance peuvent, à leur demande, obtenir toute information qu'ils jugent utile auprès des mêmes personnes. Par ailleurs, les membres du Conseil de surveillance sont régulièrement informés par le Directoire des éléments jugés importants ainsi que des communiqués publiés par la Société.

Les membres du Conseil de surveillance sont convoqués par courrier électronique par le Président du Conseil, selon un calendrier préétabli. Chaque réunion fait l'objet d'un procès-verbal préparé par le secrétaire en français et signé par le Président et un autre membre du Conseil ayant participé à la réunion.

Le Directoire est systématiquement présent à chaque réunion du Conseil de surveillance.

#### 5.4.1.4 COMPTE-RENDU DE L'ACTIVITÉ DU CONSEIL AU COURS DE L'EXERCICE 2007

Au cours de l'exercice écoulé, le Conseil de surveillance s'est réuni à sept reprises, dont une par téléphone, en conformité avec les dispositions prévues pour ce cas par le règlement intérieur. Le Président du Conseil de surveillance a présidé la totalité des réunions, le taux de participation a été de 97 %.

À chacune des réunions, une analyse détaillée des principaux faits marquants ainsi qu'un rapport financier ont été présentés au Conseil par le Directoire et le directeur financier. Le Conseil de surveillance a été amené à se prononcer sur les opérations majeures menées par la Société au cours de l'exercice écoulé, en particulier les accords de partenariat en Europe et aux États-Unis ainsi que la levée de fonds effectuée en juillet 2007.

Lors de ses réunions des 28 février et 4 septembre 2007, le Conseil de surveillance a procédé, en présence des commissaires aux comptes, à l'examen des comptes consolidés et sociaux de l'exercice 2006 et du premier semestre 2007. Il a également pris connaissance des éléments de la communication financière sur laquelle il a exprimé son avis.

#### 5.4.1.5 TRAVAUX DU COMITÉ D'AUDIT

Le comité d'audit est composé de trois membres du Conseil de surveillance dont deux sont indépendants. Il est présidé par le représentant au Conseil de la société ING, Denis Biju-Duval et comprend également le Président du Conseil, Jean Claude Deschamps, et le Vice-Président, François Sarkozy.

Ce comité s'est réuni formellement deux fois au siège de la Société au cours de l'année 2007<sup>(1)</sup>. Son activité a porté notamment sur les points suivants :

- l'examen des comptes de l'exercice 2006 et des comptes intermédiaires 2007 ;
- les relations avec les filiales ;
- le référentiel AMF en matière de contrôle interne.

À chaque réunion l'ensemble des membres étaient présents ainsi que les commissaires aux comptes, le directeur financier et un membre du Directoire. Le comité a eu l'opportunité de se réunir avec les commissaires aux comptes en l'absence des représentants de la Société.

Le Président du comité d'audit a présenté un rapport sur les travaux du comité lors des réunions du Conseil de surveillance des 28 février et 4 septembre 2007.

#### 5.4.1.6 TRAVAUX DU COMITÉ DES RÉMUNÉRATIONS

Le comité des rémunérations comprend deux membres indépendants du Conseil de surveillance, le Président Jean Claude Deschamps et le Vice-Président François Sarkozy, ainsi qu'un expert, Dominique Jolivet, qui préside le comité.

Ce comité s'est réuni formellement deux fois au siège de la Société au cours de l'année 2007<sup>(2)</sup>. Son activité a porté notamment sur les points suivants :

- bilan social de la Société ;

(1) 28 février et 31 août.

(2) 13 juin et 17 octobre.

- › projet de changement de convention collective ;
- › répartition des jetons de présence entre les membres indépendants du Conseil ;
- › politique générale des salaires et des augmentations ;
- › modalités et calendrier d'attribution des stock-options et des BSA ;
- › rémunération des membres du Directoire ;
- › organisation et organigramme de la Société au regard des objectifs 2008-2012.

Le Président du comité des rémunérations a présenté les recommandations du comité lors des réunions du Conseil de surveillance des 19 juillet et 26 octobre 2007. Toutes ont été approuvées par le Conseil.

Les principes et règles arrêtés par le Conseil de surveillance pour déterminer les rémunérations et avantages de toute nature accordés aux mandataires sociaux sont précisés au point 3.9 du rapport de gestion. 108 000 euros ont été distribués en jetons de présence pour l'exercice 2007, sur le total de 140 000 euros qui avait été décidé par l'assemblée générale de 2006.

#### 5.4.1.7 PERSPECTIVES

A la fin de l'exercice 2007, le Conseil de surveillance a mené une réflexion sur les conséquences à tirer du départ du conseil des investisseurs institutionnels représentant les fonds de capital risque qui y étaient entrés en 2003 et 2004. De façon logique et naturelle, les mandats des représentants des fonds arrivant à expiration, tout comme les mandats des membres indépendants, le Conseil est appelé à se renouveler. Parallèlement, la Société entre dans une deuxième phase de croissance qui requiert de nouvelles compétences.

Le Conseil de surveillance et les deux membres du Directoire ont examiné ensemble diverses évolutions de nature à renforcer la bonne gouvernance de la Société en l'accompagnant dans cette nouvelle phase de croissance. Le Conseil a formulé divers avis et préconisations à ce sujet, amenant à proposer un Conseil de surveillance de 7 membres indépendants composé de personnalités issues du monde industriel et financier.

### 5.4.2 PROCÉDURES DE CONTRÔLE INTERNE MISES EN PLACE PAR LA SOCIÉTÉ

#### 5.4.2.1 DÉFINITION

Le Groupe BioAlliance Pharma adopte la définition du contrôle interne proposée par l'AMF<sup>(1)</sup>, selon laquelle le contrôle interne est un dispositif mis en œuvre par la Société qui vise à assurer :

- › la conformité aux lois et règlements ;

- › l'application des instructions et orientations fixées par la direction générale ;
- › le bon fonctionnement des processus internes de la Société ;
- › la fiabilité des informations financières.

Le Groupe a poursuivi la mise en place au cours de l'exercice d'un processus de contrôle interne destiné à « garantir en interne la pertinence et la fiabilité des informations utilisées et diffusées dans les activités du Groupe ».

#### 5.4.2.2 PÉRIMÈTRE ET RÉFÉRENTIEL DE CONTRÔLE INTERNE

Les dispositifs de contrôle interne du Groupe BioAlliance Pharma s'appliquent à la société BioAlliancePharma SA ainsi qu'à sa filiale à 100 % Laboratoires BioAlliance Pharma SAS. La filiale à 50 % SpeBio, en charge de la commercialisation de Loramyc® en Europe et en phase de démarrage d'activité, sera progressivement incluse dans ce périmètre.

Sans être encore à même d'adopter *stricto sensu* le cadre de référence de l'AMF, le Groupe a décidé de s'en rapprocher.

Par ailleurs, le Groupe, établi dans le secteur pharmaceutique, est soumis à une réglementation spécifique très précise qui encadre ses activités et dont le respect fait également l'objet du contrôle interne. Des dispositions législatives et réglementaires, définies par l'AFSSAPS, la Commission européenne, l'EMA, la FDA et les autorités réglementaires équivalentes dans les autres pays, encadrent les travaux de Recherche et Développement, les études précliniques, les études cliniques, la réglementation des établissements, ainsi que la fabrication et la commercialisation des médicaments.

Il en résulte deux types de références pour les activités du Groupe :

- › des références internes : ensemble des procédures qualité, règlement intérieur de la Société et règlement intérieur du Conseil de surveillance, charte informatique.
- › des références externes : textes réglementaires s'appliquant à l'activité des deux sociétés. Bonnes pratiques cliniques (BPC), Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), Bonnes Pratiques de Laboratoires (BPL), textes réglementaires français et européens s'appliquant au développement et à l'exploitation des médicaments, textes réglementaires sur les OGM, élimination des déchets, transport des produits dangereux, manipulation des micro-organismes, hygiène et la sécurité, textes réglementaires de l'AMF.

<sup>(1)</sup> Guide de mise en œuvre du cadre de référence sur le contrôle interne adapté aux valeurs moyennes et petites publié le 9 janvier 2008.

### 5.4.2.3 COMPOSANTES DU DISPOSITIF DE CONTRÔLE INTERNE

#### **Organisation**

Le Groupe BioAlliance Pharma est organisé suivant une double logique de métier et d'implantation géographique, qui permet une identification claire des rôles et responsabilités.

La société BioAlliancePharma SA assure la recherche, le développement préclinique et clinique, l'instruction des procédures réglementaires d'autorisation de mise sur le marché des médicaments, la fabrication de ces derniers ainsi que les accords et licences sur les produits développés par la Société comme sur les projets ou produits venant de l'extérieur. La filiale Laboratoires BioAlliance Pharma SAS, établissement pharmaceutique exploitant, est responsable de la commercialisation des médicaments sur le territoire français.

C'est la maison mère qui regroupe les finances, la direction marketing ventes ainsi que les fonctions supports (propriété intellectuelle, informatique, assurance qualité, ...). Afin de diriger le Groupe, elle s'est dotée de comités dont les missions s'étendent à la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma : un comité de direction et un comité scientifique ayant une réflexion d'orientation stratégique.

#### **Procédures opératoires standards (POS)**

Le Groupe est doté d'un système d'assurance de qualité unique pour les deux sociétés BioAlliance Pharma SA et sa filiale Laboratoires BioAlliance Pharma SAS. Les processus de l'ensemble des domaines d'activité sont décrits par des procédures, des modes opératoires, des notices et des formulaires. Ces documents écrits retracent le déroulement des activités, définissent les moyens et les responsabilités des intervenants, précisent le savoir-faire de la Société et donnent des instructions précises pour effectuer une opération donnée.

Toute la documentation relative au système qualité est enregistrée sur un intranet qui permet d'optimiser l'accès aux documents et leur adaptation permanente aux évolutions de l'activité (gestion du cycle de vie des documents). L'objectif poursuivi est une amélioration continue de la qualité, des processus de fonctionnement de la Société, que ce soient les processus opérationnels, les processus de management ou les processus de support.

Le système d'assurance et qualité, mis en place en 1999 puis révisé entre 2000 et 2001, a donné lieu à un chantier courant 2007 visant à intégrer les obligations pharmaceutiques de la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma SAS ainsi que l'internationalisation des essais cliniques et des futures opérations.

#### **Domaines concernés**

Les domaines concernés sont :

- › l'assurance de qualité, l'hygiène et la sécurité, la gestion des risques ;

- › le domaine administratif, juridique, social et financier, y compris le contrôle interne, la communication, et les règles liées à la cotation de la Société sur Euronext ;
- › la production et l'exploitation pharmaceutique ;
- › l'activité marketing-ventes en France et à l'international ;
- › les activités réglementaires et la pharmacovigilance ;
- › la Recherche et Développement, y compris la recherche clinique ;
- › les prestations de services pour Eurofins-VIRalliance.

#### **Acteurs**

L'ensemble des acteurs du Groupe, organes de gouvernance et salariés, sont impliqués dans le dispositif de contrôle interne : le comité d'audit mène une réflexion conjointement avec le Directoire et en rend compte au Conseil de surveillance ; le Directoire a défini et continue d'impulser le dispositif, lors des revues de direction périodiques et par son soutien à la direction de l'assurance qualité ; chaque membre du comité de direction est responsable du pilotage de son activité.

La direction de l'assurance qualité joue un rôle clé par son implication dans les différentes activités de la Société, par son support dans la rédaction des procédures et la gestion documentaire, par la réalisation et le suivi des audits et par la mise en œuvre d'actions d'amélioration. Elle assure également la veille réglementaire, conjointement avec le département des affaires réglementaires incluant le pharmacien responsable des Laboratoires BioAlliance Pharma SAS.

Enfin, les salariés sont responsables au quotidien du respect des normes et orientations qui concernent leur domaine ainsi que de la fiabilité et de la pertinence des informations qu'ils génèrent ou transmettent. A cette fin, ils disposent des ressources du système documentaire validé par l'assurance qualité (plus de 200 procédures et modes opératoires) – système qu'ils sont en permanence invités à mettre à jour et à améliorer, et sont encadrés par un système de revue mensuelle de contrôle interne.

#### **Systèmes d'information**

Les informations issues des différents domaines d'activité sont reportées aux managers concernés qui les analysent et les soumettent pour réflexion et décision en comité de direction.

Une direction des systèmes d'information a été créée fin 2007 pour gérer l'ensemble des flux d'information du Groupe ainsi que les moyens informatiques. Des procédures, incorporées au système qualité, définissent les règles en matière d'accès, de protection et de stockage des informations.

#### 5.4.2.4 PRISE EN COMPTE DES RISQUES ET DÉMARCHE DE MAÎTRISE DES RISQUES

La Société a identifié trois types de risques majeurs : les risques relatifs à l'activité de la Société, les risques financiers et les risques juridiques.

Parmi les risques liés à l'activité de la Société, certains sont spécifiques : la dépendance vis-à-vis du produit le plus avancé (le Loramyc®), le stade de développement des autres produits et les risques liés à la stratégie de la Société, d'autres sont généraux et propres au domaine d'activité : les risques liés à la recherche et au développement, les risques liés aux politiques de prix et de remboursement des médicaments et le risque général des effets indésirables des médicaments.

En ce qui concerne les risques spécifiques, le Groupe BioAlliance dispose d'un portefeuille de projets équilibré, avec des stades de développement échelonnés. Trois groupes de produits sont développés ; deux groupes à partir de technologies de formulation qui sont indépendantes l'une de l'autre et qui, en cas d'échec de l'un des projets, pourraient être poursuivies sans entraîner un arrêt de tous les projets. Par ailleurs, dans chaque technologie, les projets sont avancés de façon successive et non en parallèle, ce qui permet de n'investir qu'après une première preuve d'efficacité. Cette stratégie d'équilibre du portefeuille de projets permet d'assurer une certaine stabilité en cas d'arrêt de l'un des projets.

Parmi ces risques spécifiques, la dépendance financière vis-à-vis du succès du Loramyc® ainsi que le stade d'avancement des autres projets constituent une incertitude sur les revenus de la Société pour le court et moyen terme. Aussi, lors de la levée de fonds d'août 2007, le Groupe a clairement annoncé sa volonté d'acquiescer des projets avancés et proches du marché afin de disposer d'un portefeuille diversifié de produits sur le marché à moyen terme.

L'accord signé en 2007 avec SpePharm a également eu pour objet de diminuer la part de risques d'un lancement européen, à un moment où la Société devait asseoir son chiffre d'affaires en France et poursuivre ses développements et sa politique de recherche de partenaires sur les autres continents et sur les autres projets.

Concernant la structure et la stratégie de la Société, le Groupe est conscient qu'il aborde une seconde phase qui va être une période de structuration de la Société et d'internationalisation ; à ce stade, la Société renforce l'ensemble de ses structures, y compris dans les domaines de l'assurance de qualité, de l'audit et de la gestion des risques, et entre dans une politique de consolidation et de diversification de ses sous-traitants afin de garantir la qualité de ses développements, de ses productions et de ses accords.

Concernant les risques financiers, l'augmentation de capital réalisée en août 2007 sous la forme d'un placement privé ainsi que les deux accords signés durant l'exercice

permettent au Groupe de disposer d'un niveau de trésorerie suffisant pour couvrir les besoins de financement à court terme.

Concernant les risques juridiques, la Société poursuit sa politique active de protection industrielle et s'est également renforcée au plan juridique afin de faire face aux exigences de contrats de plus en plus nombreux et souvent internationaux.

Enfin, le Groupe envisage, en 2008, de mettre en place un plan de management des risques sur ses principaux projets de développement et sur ses activités clés.

#### 5.4.2.5 MISE EN ŒUVRE DU CONTRÔLE INTERNE

Le Directoire et les managers du Groupe disposent essentiellement de deux outils : d'une part, de manière régulière, de revues mensuelles de contrôle interne et d'autre part, de manière ponctuelle, d'audits internes.

Le Directoire a mis en place des procédures spécifiques de contrôle interne qui consistent en des revues mensuelles des informations clés relatives à chaque activité. Les managers revoient les données avec les salariés qui les ont établies, vérifient les pièces justificatives qui les documentent ainsi que les procédures qui ont été utilisées. Ils engagent leur responsabilité par la signature des documents et reportent également les améliorations à apporter et les actions à engager. Ces revues ont pour objet d'assurer que les informations relatives à chacun des éléments du champ d'application reflètent avec sincérité l'activité et la situation du Groupe :

1. la communication de l'information comptable et financière ainsi que scientifique et institutionnelle ;
2. la revue mensuelle comptable, le reporting financier et les opérations portant sur le capital ;
3. les ressources humaines et la paye ;
4. les aspects juridiques de la Société, les aspects réglementaires et la propriété intellectuelle ;
5. les ventes et les achats ;
6. la qualité et le système d'information ;
7. les informations concernant les projets, leur avancée et les aspects budgétaires ;
8. les informations relatives au matériel et aux installations.

Ces revues mensuelles, y compris l'ensemble des éléments qui les documentent, sont ensuite systématiquement remontés au Directoire et font l'objet d'une revue de direction qui valide les éventuelles actions à engager. Elles constituent la base du contrôle interne régulier et formalisé mis en place par le Groupe.

Les audits internes sont effectués par des auditeurs formés à cet effet pour vérifier la conformité aux normes qualité du Groupe. Un planning des audits opérationnels est établi par la direction de l'assurance qualité, en accord avec la direction. À l'issue de chaque audit, la direction de l'assurance qualité rédige un rapport transmis à l'audit et à la Direction. Les écarts remarquables sont pris en compte par l'intéressé qui est chargé de mettre en place les actions correspondantes. Afin de suivre les opportunités d'amélioration, le responsable du processus audité complète également un plan d'amélioration.

En ce qui concerne l'activité très spécifique d'expérimentation animale, BioAlliance Pharma dispose depuis juin 2002 d'un comité d'éthique en expérimentation animale composé de sept membres, dont les objectifs sont la validation de l'ensemble des protocoles expérimentaux, du point de vue de l'éthique animale et du suivi du respect de la réglementation et de la formation.

#### 5.4.2.6 DESCRIPTION DES PROCÉDURES DE CONTRÔLE INTERNE RELATIVES À L'ÉLABORATION ET AU TRAITEMENT DE L'INFORMATION COMPTABLE ET FINANCIÈRE

Comme il a été exposé précédemment, la fiabilité des informations financières est un des objectifs essentiels du dispositif de contrôle interne mis en place par la Société. À cette fin, des procédures de contrôle et de reporting ont été mises en place, portant à la fois sur les aspects budgétaires, les engagements de dépenses et les paiements, ainsi que la comptabilisation en général des opérations de la Société.

En fin de chaque année, un budget détaillé est préparé pour l'exercice suivant par le directeur financier et validé avec le Directoire. Ce budget est présenté au Conseil de surveillance. À la fin de chaque mois, les équipes comptables mettent en œuvre une clôture complète des comptes sociaux des sociétés du Groupe. Des revues budgétaires sont organisées avec l'ensemble des responsables opérationnels, permettant d'assurer une validation analytique des écritures et une revue de l'ensemble des dépenses, et un reporting est préparé par le directeur financier à l'attention du Directoire et des membres du Conseil de surveillance. Ce reporting est présenté et discuté lors de séances du Conseil de surveillance.

Le Groupe a par ailleurs mis en place, depuis plusieurs années, un processus de validation de ses dépenses et de ses paiements, décrit dans des procédures, qui lui permet de garantir l'absence de fraude. De plus, l'ensemble des opérations de facturation et de recouvrement clients liées aux ventes de Loramyc® en France sont confiées à la Société Depolabo qui applique des procédures de contrôle sur les transactions, notamment au plan informatique.

D'une manière générale, l'ensemble des options comptables de la Société est défini par le directeur financier, discuté avec le Directoire et les commissaires aux comptes puis présenté au comité d'audit et débattu avec ce dernier. Ceci permet d'assurer une parfaite conformité des pratiques de la

Société avec les normes françaises et internationales (IFRS) ainsi qu'une cohérence dans la présentation des comptes.

#### 5.4.2.7 LIMITES DU CONTRÔLE INTERNE ET PISTES D'AMÉLIORATION

L'année 2008 va non seulement amener les premiers revenus significatifs de vente du Loramyc® en France mais également les premières contributions de SpeBio au plan européen. Ces changements vont générer la mise en place de nouvelles procédures de contrôle interne portant sur les opérations dans les filiales, sur les stocks et sur les processus de management.

Au terme de ce rapport, Mesdames et Messieurs, je n'ai pas d'observation à formuler sur la façon dont la Société, son Conseil de surveillance et le Directoire se sont organisés pour répondre aux exigences de transparence, de gouvernement d'entreprise et de contrôle interne.

Le Président du Conseil de surveillance

#### **5.4.3 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES PROCÉDURES DE CONTRÔLE INTERNE LIÉES À L'INFORMATION COMPTABLE ET FINANCIÈRE POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2007**

Le rapport des commissaires aux comptes sur le rapport du Président du Conseil de surveillance à l'assemblée générale annuelle, relatif aux procédures de contrôle interne liées à l'information comptable et financière, ne formule aucune observation particulière. Une copie de ce rapport figure ci-après :

Mesdames, Messieurs,

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société BioAlliance Pharma et en application des dispositions de l'article L. 225-235 du Code de commerce, nous vous présentons notre rapport sur le rapport établi par le Président de votre Société conformément aux dispositions de l'article L. 225-68 du Code de commerce au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2007.

Il appartient au Président de rendre compte, dans son rapport, notamment des conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil de surveillance et des procédures de contrôle interne mises en place au sein de la Société. Il nous appartient de vous communiquer les observations qu'appellent de notre part les informations contenues dans le rapport du Président, concernant les procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Nous avons effectué nos travaux conformément à la norme d'exercice professionnel applicable en France. Celle-ci requiert la mise en œuvre de diligences destinées à apprécier la sincérité des informations contenues dans le rapport du Président, concernant les procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de

l'information comptable et financière. Ces diligences consistent notamment à :

- prendre connaissance des procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière sous-tendant les informations présentées dans le rapport du Président ainsi que de la documentation existante ;
- prendre connaissance des travaux ayant permis d'élaborer ces informations et la documentation existante ;
- déterminer si les déficiences majeures du contrôle interne relatif à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière que nous aurions

relevées dans le cadre de notre mission font l'objet d'une information appropriée dans le rapport du Président.

Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur les informations concernant les procédures de contrôle interne de la Société relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière, contenues dans le rapport du Président du Conseil de surveillance, établi en application des dispositions de l'article L. 225-68 du Code de commerce.

Paris La Défense et Paris, le 17 mars 2008

Les Commissaires aux Comptes

Ernst & Young Audit

Grant Thornton

Membre Français de Grant Thornton International

Franck Sebag

Thierry Dartus

Olivier Bochet

## 5.5 SALARIÉS

### 5.5.1 NOMBRE DE SALARIÉS

Les informations relatives au nombre de salariés au 31 décembre 2007 figurent dans le rapport de gestion, à la section 3.1.10.1 du présent document de référence.

### 5.5.2 OPTIONS CONSENTIES AUX SALARIÉS ET CONTRATS D'INTÉRESSEMENT ET DE PARTICIPATION

Voir les informations qui figurent aux sections 3.1.7 (rapport de gestion) et 5.2.2.2 du présent document de référence.

## 5.6 INFORMATIONS RELATIVES À L'ACTIONNARIAT ET AU CAPITAL

### 5.6.1 PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

#### Actionnariat

L'information relative à l'actionnariat au nominatif figure dans le rapport de gestion à la section 3.1.6.4 du présent document de référence.

Les actionnaires de la Société ne disposent pas de droits de vote différents.

Le tableau ci-dessous indique les modifications intervenues dans la répartition du capital au cours des deux derniers exercices.

Actionnaires principaux principaux	Actions et Droits de vote au 31 décembre 2006		Actions et Droits de vote au 31 décembre 2007	
	Nombre d'actions	% du capital social	Nombre d'actions	% du capital social
<b>Personnes physiques :</b>	<b>1 127 506</b>	<b>13,00</b>	<b>2 428 122</b>	<b>19,48</b>
Dominique Costantini	187 500	2,16	187 500	1,50
Gilles Avenard	168 718	1,94	144 535	1,16
Autres	771 288	8,89	2 096 087	16,82
<b>Personnes morales</b>	<b>7 548 837</b>	<b>87,00</b>	<b>10 033 772</b>	<b>80,52</b>
Auriga Ventures II	1 264 107	14,57	1 211 607	9,72
Groupe ING Belgique	1 201 175	13,84	1 076 175	8,64
FPCR – FCJE	796 977	9,19	496 977	3,99
Groupe Xange PE	582 857	6,72	492 609	3,95
Spepharm	0		390 931	3,14
La Banque Postale Asset	0		342 600	2,75
<b>Management</b>				
CDC	0		331 122	2,66
Sycomore	0		328 130	2,63
Groupe Capricorn Venture	472 796	5,45	247 319	1,98
Groupe Siparex	506 716	5,84	67 817	0,54
Groupe Seventure Partners	289 306	3,33	60 526	0,49
Autres	2 434 903	28,06	4 987 959	40,02
<b>Total</b>	<b>8 676 343</b>	<b>100</b>	<b>12 461 894</b>	<b>100</b>

Entre le 31 décembre 2006 et le 31 décembre 2007, la structure de l'actionariat a fortement évolué, avec l'entrée de nouveaux fonds d'investissements et le renforcement des personnes physiques. Ces changements proviennent en grande partie des deux opérations suivantes :

- Le 31 janvier 2007, un placement privé a permis le reclassement de 970 000 actions représentant 11 % du capital. Les actions cédées provenaient essentiellement de fonds de capital risque ayant accompagné la Société tout au long de son développement.
- Dans un second temps, BioAlliance Pharma a finalisé le 26 juillet 2007 une levée de fonds par voie de placement privé. Le produit brut de l'émission s'est élevé à 40 M€. L'augmentation de capital a été réservée à 32 investisseurs qualifiés, sociétés ou fonds gestionnaires d'épargne collective. 3.131.020 actions nouvelles ont été placées, représentant 25,2% du capital et des droits de vote de la Société (post opération).

Ces facteurs ont été déterminants dans l'augmentation du flottant qui se monte à plus de 70 % du capital de la Société au 31 décembre 2007, contre 30% à la clôture précédente.

Les déclarations de franchissement de seuils reçues par la Société sont mentionnées à la section 5.7.7. du présent document de référence.

#### Contrôle de l'émetteur

A la connaissance de la Société, à la date d'enregistrement du présent document de référence, il n'existe pas d'autres actionnaires que ceux mentionnés ci-dessus détenant, directement ou indirectement, une participation représentant plus de 5 % du capital ou des droits de vote de la Société. Par ailleurs, à la connaissance de la Société, aucun actionnaire n'agit de concert.

#### Pactes d'actionnaires

À la connaissance de la Société, à la date d'enregistrement du présent document de référence, il n'existe pas de pacte d'actionnaires.

## Intérêts des dirigeants et mandataires sociaux dans le capital de la Société

Après la clôture de l'exercice 2007, les deux membres du Directoire de BioAlliance Pharma ont exercé des BCE, ce qui porte leur participation dans le capital de la Société à respectivement 2,97 % et 2,64 %.

Le tableau suivant récapitule l'intérêt des dirigeants et mandataires sociaux dans le capital de la Société au 31 mars 2008 :

Intérêts des dirigeants et mandataires sociaux dans le capital de la Société au 31/12/2007	Nombre d'actions	% du capital <sup>(1)</sup>	Nombre d'actions résultant de l'exercice potentiel de BSA/BCE	Nombre d'actions résultant de l'exercice potentiel d'options	% total après exercice potentiel des BSA / BCE et des options <sup>(2)</sup>
Dominique Costantini	382 412	2,97	209 216	60 000	4,60
Gilles Avenard	339 447	2,64	209 216	60 000	4,30
Jean-Claude Deschamps	4 000	-	96 000	-	0,71
Francois Sarkozy <sup>(3)</sup>	30	-	40 000	-	0,28
Georges Hibon <sup>(4)</sup>	30	-	14 000	-	0,10

(1) Calcul du pourcentage sur la base du nombre d'action au 31 mars 2008 (12 880 234 actions).

(2) Calcul du pourcentage sur le montant du capital pleinement dilué (14 159 666 actions)

(3) (4) Francois Sarkozy et Georges Hibon détiennent les 30 actions requises pour les membres du conseil de surveillance au titre d'un prêt de consommation d'actions.

### 5.6.2 CAPITAL SOCIAL

#### 5.6.2.1 MONTANT DU CAPITAL

À la date du 31 décembre 2007, le capital social est fixé à 3 115 473 50 euros divisé en 12 461 894 actions de 0,25 euro de valeur nominale chacune. À l'ouverture de l'exercice, le nombre d'actions en circulation était de 8 676 343.

Compte tenu des exercices de BCE et de BSA intervenus entre la clôture de l'exercice 2007 et le 31 mars 2008, 418.340 actions ont été créées au cours du premier trimestre 2008, portant le nombre total d'action au 31 mars 2008 à 12 880 234 soit un capital non constaté de 3 220 058,50 euros.

Les actions composant le capital de la Société sont entièrement souscrites et intégralement libérées. Elles sont librement négociables, sous réserve des dispositions légales et réglementaires. Les comptes d'actions nominatives sont tenus par la Société Générale, mandataire désigné par la Société.

#### 5.6.2.2 TITRES NON REPRÉSENTATIFS DU CAPITAL

Hormis les BSA, les BCE et les options de souscription d'actions décrits ci-dessous à la section 5.6.2.4, la Société n'a pas émis de titres non représentatifs du capital social.

#### 5.6.2.3 ACHAT PAR LA SOCIÉTÉ DE SES PROPRES ACTIONS

Le programme de rachat d'actions autorisé par ses actionnaires et mis en œuvre par la Société est décrit dans le rapport de gestion, à la section 3.1.6.3 du présent document de référence. Au 31 décembre 2007, la Société détenait 11 157 actions en propre d'une valeur nominale de 2 789,25 euros et d'une valeur comptable de 108 223 euros.

#### 5.6.2.4 TITRES DONNANT ACCÈS AU CAPITAL

La Société a émis deux catégories de titres donnant accès au capital : d'une part des valeurs mobilières donnant accès au capital, des BSA et des BCE, et d'autre part, des options de souscription d'actions. L'augmentation de capital résultant de l'exercice de chacune de ces catégories a été autorisée par l'assemblée générale mixte ou extraordinaire des actionnaires de la Société. Ces plans sont partiellement exposés à la section 5.2.2.2 du présent document de référence.

**(a)** Bons de souscription d'actions et bons de créateur d'entreprise

Le tableau suivant présente l'ensemble des BSA et des BCE émis par la Société mais non encore exercés par leurs titulaires au 31 mars 2008. À cette date, ils représentent un total de 262 108 bons permettant de souscrire 778 432 actions.



La dilution globale correspondant à l'ensemble de ces plans s'élève à 5,70 %<sup>5</sup>.

(1)(2)	BSA		BCE		
	A	B	C	D	E
Date de l'assemblée	14/04/03 #48	17/03/2004	14/04/03 #49	14/04/03 #50	14/04/03 #51
Nombre de bons autorisés	6 600	15 000	38 400	75 360	30 144
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	26 400	60 000	153 600	301 440	120 576
Nombre de bons attribués	6 600	15 000	38 400	75 360	30 144
Nombre de titulaires	7	2	16	2	3
Nombre de bons caducs <sup>(3)</sup>	-	-	7 350	-	-
Point de départ d'exercice des bons	14/04/2003	17/03/2004	14/04/2003	14/04/2003	14/04/2003
Date ultime d'exercice	13/04/2008	16/03/2009	13/04/2008	13/04/2008	13/04/2008
Prix d'exercice par action	2,455 €	4,093 €	2,455 €	2,455 €	2,455 €
Nombre de bons exercés au 31 mars 2008	5 400	3 900	30 600	75 360	30 144
Solde des bons pouvant être exercés au 31 mars 2008	1 200	11 100	450	0	0
Solde des actions pouvant être souscrites au 31 mars 2008 (données retraitées de la division du nominal)	4 800	44 400	1 800	0	0
Dilution (%) <sup>(5)</sup>	0,04	0,33	0,01	0,00	0,00

(1) Les données ont été retraitées après la division du nominal autorisée par l'assemblée générale du 7 novembre 2005.

(2) Les bénéficiaires des bons étaient (A) des conseillers et membres du conseil scientifique, (B) des membres indépendants du conseil de surveillance, (C) les dirigeants et salariés, (D) les fondateurs, (E) les dirigeants, (F) les fondateurs, (G) les cadres dirigeants, (H) les salariés, (I) les salariés, (J) les dirigeants, membres indépendants du conseil de surveillance et salariés, (K) les membres indépendants du conseil de surveillance et les membres du conseil scientifique

(3) Le nombre de bons caducs ou annulés reflète (i) 7 350 BCE annulés pour départ de salariés de la Société (C), (ii) 1 500 BCE non attribués et annulés (H), (iii) 18 450 + 650 BCE annulés pour départ de salariés de la Société (H), (iv) 6 918 BCE annulés pour départ de salariés de la Société (G), (v) 23 606 BSA/BCE non attribués et annulés le 24 mars 2006 et 15 900 BCE annulés le 2 janvier 2007 (J).

(4) Les bons J et K font l'objet d'un vesting sur plusieurs années.

(5) La dilution indiquée est calculée comme étant le pourcentage des actions qui résulteraient de l'exercice des BSA et BCE, par rapport au nombre d'actions de la Société existant potentiellement tel que défini à la section 5.6.2.4 (c) du présent document de référence.

## (b) Options de souscription d'actions

Le tableau suivant présente l'ensemble des options de souscription d'action attribuées par la Société. Au 31 décembre 2007, les options non levées représentent 501 000 actions. La dilution<sup>5</sup> qui en résulte s'élève à 3,54 %.

Désignation du Plan	Date d'attribution (Directoire)	Nombre d'options autorisées	Nombre d'options attribuées	Bénéficiaires	Acquisition par tranche de 25 % à compter du...
SO (2006) 1	30/10/06		352 000	Dirigeants et salariés	30/10/2007
SO (2006) 2	05/04/07		114 000	salariés	05/04/2008
SO (2006) 3	10/10/07		55 000	salariés	10/10/2008
<b>TOTAL</b>		<b>630 000</b>	<b>521 000</b>		

(1) Annulés pour départ d'un salarié avant acquisition définitive. Constat par le Directoire du 2 juillet 2007.

(2) Annulés pour départ de 2 salariés avant acquisition définitive. Constat par le Directoire du 10 octobre 2007.

BCE & BSA				BSA
F	G	H	J	K
19/07/04	19/07/2004	14/04/03 #52	7/11/2005	16/05/2006
5 420	114 157	75 359	161 000	90 000
21 680	456 628	301 436	644 000	90 000
5 420	114 157	61 100 BCE 12 759 BSA	137 394	60 000
2	7	53	13	4
-	6 918	20 600	39 506	
19/07/2004	19/07/2004	14/04/2003	7/11/2005	
18/07/2009	18/07/2009	13/04/2008	7/11/2010	
4,093 €	4,093 €	2,455 €	120 097 à 10,64 € 17 297 à 6,14	46 000 à 12,51 € 14 000 à 11,80 € 30 000 à 11,18 €
0	38 051	40 000 BCE 12 259 BSA	39 244	0
5 420	69 188	2 000 BCE 500 BSA	82 250	90 000
21 680	276 752	10 000	329 000	90 000
0,16	2,03	0,07	2,41	0,66

Nombre d'options annulées	Options en circulation au 31/12/07	Options pouvant être souscrites en tenant compte des annulations et du vesting	Prix de souscription par action en euros	Date d'expiration
10 000 <sup>(1)</sup>	342 000	85 500	12,74	30/10/2011
10 000 <sup>(2)</sup>	104 000		12,55	05/04/2012
0	55 000		11,18	10/10/2012
20 000	501 000	85 500		

### (c) Capital potentiel

Conformément à la norme IAS 33, le capital potentiel est calculé en prenant en compte l'ensemble des bons et options attribués, quelles que soient leurs dates d'acquisitions définitives soit, au 31 décembre 2007, 14 159 666 actions. Ce total résulte de l'addition du capital constaté au 31 décembre 2007 (12 461 894), des actions pouvant être souscrites au titre des BSA/BCE (1 196 772) et des actions pouvant être souscrites au titre des SO (501 000).

Dans la mesure où il n'y a eu ni attribution ni annulation de titres donnant accès au capital au cours du premier trimestre 2008, le capital potentiel au 31 mars 2008 est égal à celui du 31 décembre 2007.

#### 5.6.2.5 CAPITAL AUTORISÉ ET NON ÉMIS

La Société a autorisé les augmentations de capital, non réalisées au jour de l'enregistrement du présent document de référence, pouvant résulter de l'exercice des BSA/BCE et des options décrits respectivement aux points 5.6.2.4 (a) et 5.6.2.4 (b) de la présente section.

Par ailleurs, l'assemblée générale extraordinaire du 24 avril 2007 a autorisé :

- ▶ le Directoire, conformément aux dispositions de l'article L. 225-209 du Code de commerce et pour une période de 18 mois, à annuler en une ou plusieurs fois, les actions de la Société détenues par celle-ci dans le cadre de la mise en œuvre d'un programme de rachats décidé par la Société, dans la limite de 10 % du capital social par période de 24 mois, et à réduire corrélativement le capital en imputant la différence entre la valeur d'achat des actions annulées et leur valeur nominale sur les primes et réserves disponibles ;
- ▶ le Directoire, conformément aux dispositions légales et réglementaires en vigueur, à augmenter en une ou plusieurs fois le capital de la Société, soit (i) par émission d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société et/ou de valeurs mobilières donnant droit à l'attribution de titres de créances – avec maintien du droit préférentiel de souscription – soit (ii) par incorporation de réserves, primes et bénéfices ; et ce pour une durée de 26 mois et dans la limite d'un plafond maximum de 3 000 000 euros [résolution 11 de l'AGE du 2 avril 2007 renouvelant les résolutions n° 2 et n° 6 de l'AGE du 18/11/2005] ;

▶ le Directoire, conformément aux dispositions légales et réglementaires en vigueur, à augmenter en une ou plusieurs fois, en faisant publiquement appel à l'épargne avec suppression du droit préférentiel de souscription, le capital social de la Société par émission d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires de la Société ou valeurs mobilières donnant droit à l'attribution de titres de créance ; et ce pour une durée de 26 mois et dans la limite d'un plafond maximum de 1 800 000 euros. La somme devant revenir à la Société pour chacune des actions ordinaires émises sera au moins égale au minimum requis par les dispositions légales et réglementaires applicables au moment où le Directoire mettra en œuvre la délégation. [résolution 12 de l'AGE du 2 avril 2007 renouvelant la résolution 3 de l'AGE du 18 novembre 2005]. Étant précisé que le montant de cette augmentation de capital viendrait s'imputer sur le montant nominal maximum de 3 000 000 euros fixé par la résolution précédente ;

▶ le Directoire, conformément aux dispositions de l'article L 225-147 du Code de commerce, à augmenter le capital en vue de rémunérer des apports en nature consentis à la Société et constitués de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital lorsque les dispositions de l'article L 225-148 du Code de commerce ne sont pas applicables ; et ce pour une durée de 26 mois et dans la limite de 10 % du capital social ;

▶ le Directoire, conformément aux dispositions de l'article L 225-129-2 du Code de commerce, à augmenter en une ou plusieurs fois le Capital par émission d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires de la Société, et à supprimer le droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'investisseurs dits qualifiés, intervenant dans le domaine pharmaceutique et/ou biotechnologique et susceptibles d'investir dans le cadre d'un placement privé ; et ce dans un délai maximum de 18 mois et dans la limite d'un plafond maximum de 1 800 000 euros. Ce plafond a été imputé par une augmentation de capital de 782 755 euros en date du 20 août 2007. Le prix de souscription des titres à émettre sera égal à la moyenne des cours de clôture de l'action de la Société des 20 dernières séances de bourse précédant la date de fixation du prix de souscription.

#### 5.6.2.6 CAPITAL DE LA SOCIÉTÉ FAISANT L'OBJET D'UNE OPTION OU D'UN ACCORD CONDITIONNEL OU INCONDITIONNEL PRÉVOYANT DE LE PLACER SOUS OPTION

À la connaissance de la Société, à la date de l'enregistrement du présent document de référence, les actions de la Société ne font pas l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de les placer sous option.

## 5.6.2.7 ÉVOLUTION DU CAPITAL SOCIAL DEPUIS LE 1<sup>ER</sup> JANVIER 2005

Le tableau d'informations ci-dessous reflète l'évolution du capital au cours des trois derniers exercices. Les informations présentées dans ce tableau n'ont pas fait l'objet d'ajustement pour tenir compte de la division par quatre de la valeur nominale des actions de la Société.

TABLEAU D'ÉVOLUTION DU CAPITAL DEPUIS LE 1<sup>ER</sup> JANVIER 2005

Date de réalisation définitive de l'opération ou de constatation	Augmentation de capital	Nombre d'actions émises	Montant nominal de l'augmentation /réduction de capital en €	Prime émission en €	Montants successifs du capital en €	Nombre cumulé d'actions	Valeur nominale des actions
03/01/2005	Exercice de BSA AGE 19/07/2004	96 050	96 050	2 261 977,50	747 089	747 089	1 €
14/06/2005	Remboursement d'obligations en actions et exercice de BSA – AGE 14/04/2008	618 692	618 692	5 651 859,84	1 365 781	1 365 781	1 €
12/12/2005	Division du nominal par 4	4 097 343	-	-	-	5 463 124	0,25 €
12/12/2005	Introduction sur l'Eurolist	2 255 640	563 910	29 436 102	1 929 691	7 718 764	0,25 €
12/12/2005	Remboursement des ORA 2005	547 287	136 821,75	7 142 252,75	2 066 512,75	8 266 051	0,25 €
30/01/2006	Exercice de BSA et BCE	52 600	13 150	120 076,	2 079 662,75	8 318 651	0,25 €
31/05/2006	Exercice de BSA et BCE	37 280	9 320	109 712,40	2 088 982,75	8 355 931	0,25 €
31/12/2006	Exercice de BSA et BCE	320 412	80 103	1 182 244,64	2 169 085,75	8 676 343	0,25 €
30/04/2007	Augmentation de capital réservée – AG 24/04/2007 et exercice de BSA-BCE	390 931 + 160 272	97 732,75 + 40 068	5 396 751,90	2 306 886,50	9 227 546	0,25 €
20/08/07	Augmentation de capital réservée– AG 24/04/2007 et exercice de BSA-BCE	3 131 020 + 63 528	782 755 + 15 882	39 849 054,32	3 105 523,50	12 422 094	0,25 €
31/12/2007	Exercice de BSA et BCE	39 800	9 950	235 089	3 115 473,50	12 461 894	0,25 €

## 5.7 ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS

Les principales dispositions statutaires ainsi que celles résultant des lois et règlements applicables sont décrites ci-dessous.

### 5.7.1 OBJET SOCIAL (ARTICLE 2 DES STATUTS)

La Société a pour objet :

- › la conception, la recherche et le développement de produits destinés à la santé depuis la création jusqu'à l'obtention des autorisations de mise sur le marché, et toutes opérations s'y rattachant ;
- › l'acquisition, le dépôt, l'obtention, la cession et la concession de tous brevets, de toutes marques, de toutes licences, de tous procédés d'utilisation ;

- › la prise de participation ou d'intérêts dans toutes sociétés ou entreprises créées ou à créer, françaises ou étrangères, ayant ou non un objet similaire à celui de la Société ;
- › la prestation de services, le conseil, la recherche, le développement et le marketing dans le domaine de la santé ;
- › et, plus généralement, toutes opérations industrielles, commerciales, financières, civiles, mobilières ou immobilières, pouvant se rattacher directement ou indirectement à l'un des objets visés ci-dessus ou à tous objets similaires ou connexes et pouvant être utiles à la réalisation et au développement des affaires de la Société.

Toutefois, la mise en paiement des dividendes en numéraire doit avoir lieu dans un délai maximal de neuf mois après la clôture de l'exercice, sauf prolongation de ce délai par autorisation en justice.

L'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice pourra accorder à chaque actionnaire, pour tout ou partie du dividende mis en distribution ou des acomptes sur dividende, une option entre le paiement du dividende ou des acomptes sur dividende en espèces ou en actions nouvelles dans les conditions fixées par la loi.

### 5.7.2 ORGANES DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE (ARTICLES 14, 15, 16 ET 17 DES STATUTS)

La Société est dirigée par un Directoire qui exerce ses fonctions sous le contrôle du Conseil de surveillance (voir section 5.2 du présent document de référence).

### 5.7.3 DROITS ET OBLIGATIONS ATTACHÉS AUX ACTIONS CATÉGORIES D'ACTIONS (ARTICLES 7 ET 12 DES STATUTS)

Il n'existe qu'une seule catégorie d'actions conférant à leurs titulaires des droits identiques.

Chaque action donne droit dans les bénéfices et dans l'actif social à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente et donne droit à une voix. Les statuts ne contiennent pas de stipulations prévoyant un droit de vote double en faveur des actionnaires ou limitant les droits de vote attachés aux actions.

### 5.7.4 ACTIONS NÉCESSAIRES POUR MODIFIER LES DROITS DES ACTIONNAIRES

Les droits des actionnaires peuvent être modifiés par une assemblée générale extraordinaire des actionnaires, statuant conformément aux lois et règlements applicables. Toutefois, les engagements des actionnaires ne peuvent être augmentés qu'à l'unanimité.

### 5.7.5 CONVOCATIONS ET PARTICIPATION AUX ASSEMBLÉES (ARTICLES 20 ET 22 DES STATUTS)

Les assemblées générales sont convoquées et réunies dans les conditions fixées par la loi. Les réunions ont lieu au siège social ou en tout autre lieu indiqué dans l'avis de convocation.

Au cours de l'exercice 2007, la société a reçu quatre déclarations de franchissement de seuil, comme suit :

Tout actionnaire a le droit d'assister aux assemblées générales et de participer aux délibérations personnellement ou par mandataire, quel que soit le nombre d'actions qu'il possède, s'il est justifié, dans les conditions légales, de l'enregistrement comptable de ses titres à son nom ou à celui de l'intermédiaire inscrit pour son compte, au troisième jour ouvré précédant l'assemblée à zéro heure, de Paris, soit dans les comptes de titres nominatifs tenus par la Société, soit dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité.

Sont également réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité, si le Directoire le décide au moment de la convocation de l'assemblée, les actionnaires qui participent à l'assemblée par visioconférence ou par des moyens de télécommunication permettant leur identification dans les conditions fixées par la réglementation applicable au moment de son utilisation.

### 5.7.6 CLAUSES SUSCEPTIBLES D'AVOIR UNE INCIDENCE SUR LE CHANGEMENT DE CONTRÔLE

Aucune disposition des statuts, du règlement intérieur ou d'un pacte d'actionnaires, ne pourrait, à la connaissance de la Société, avoir pour effet de retarder de différer ou d'empêcher un changement de contrôle de la Société.

### 5.7.7 FRANCHISSEMENTS DE SEUILS (ARTICLE 8 DES STATUTS)

Conformément aux dispositions du Code de commerce, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, détenant des titres de capital au porteur inscrits en compte chez un intermédiaire habilité et qui vient à posséder un nombre d'actions de la Société représentant plus du vingtième, du dixième, des trois vingtièmes, du cinquième, du quart, du tiers, de la moitié, des deux tiers, des dix-huit vingtièmes ou des dix-neuf vingtièmes du capital ou des droits de vote informe la Société et l'AMF dans un délai de cinq jours de Bourse à compter du franchissement du seuil de participation, du nombre total d'actions ou de droits de vote qu'elle possède. Ces informations sont également transmises, dans les mêmes délais et conditions, lorsque la participation au capital ou en droits de vote devient inférieure aux seuils ci-dessus visés.

Les statuts de la Société prévoient des seuils additionnels représentant une fraction égale à 1 % du capital ou des droits de vote aux assemblées. Il sera proposé aux actionnaires réunis en assemblée générale le 29 avril 2008 de supprimer ces seuils statutaires.

Actionnaire	Date	Seuils franchis	En capital et en droit de vote		
			Sens	Actions	%
Sigefi Ventures Gestion	31/01/2007	5%	Baisse	135447	1,54%
Caisse des Dépôts et Consignations	16/05/2007	1%	Hausse	114542	1,24%
Caisse des Dépôts et Consignations	01/08/2007	2%	Hausse	309542	2,50%
ING Belgique	01/08/2007	10%	Baisse	1076175	8,66%

### 5.7.8 MODIFICATIONS DU CAPITAL SOCIAL (ARTICLE 9 DES STATUTS)

Le capital social peut être augmenté, réduit ou amorti dans les conditions prévues par la loi.

## 5.8 PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES, USINES ET ÉQUIPEMENTS

L'activité du Groupe, du fait du large recours à la sous-traitance pour la fabrication des produits, ne justifie pas la détention d'usines ni d'équipements industriels.

La Société loue ses locaux à usage de bureaux et de laboratoires, d'une superficie totale de 2 500 m<sup>2</sup>, dans l'immeuble abritant son siège social à Paris. La filiale d'exploitation française occupe une partie de ces locaux.

Par ailleurs, en vertu d'une autorisation d'occupation temporaire du domaine public de l'État conclue avec la faculté de pharmacie de Châtenay-Malabry et l'université de Paris XI, renouvelée en 2006 jusqu'au 12 juillet 2011, la Société dispose d'un laboratoire de Recherche et Développement situé dans les locaux de la faculté de pharmacie de Châtenay-Malabry.

Ce laboratoire, qui comprend une salle blanche (laboratoire en dépression permettant de travailler sur des génotoxiques) utilisée par la Société pour réaliser certaines expériences sur ses produits, a une superficie d'environ 60 m<sup>2</sup>.

## 5.9 CONTRATS IMPORTANTS ET OPÉRATIONS AVEC DES APPARENTÉS

Le Groupe n'a conclu aucun contrat autre que ceux conclus dans le cadre normal des affaires. Ses contrats de partenariat sont notamment décrits dans la rubrique « Faits significatifs » du rapport de gestion, à la section 3.1.1.2 du présent document de référence.

En ce qui concerne les opérations avec des apparentés, voir l'annexe aux comptes consolidés à la section 4.1 du présent document de référence, note 13.1.

## 5.10 INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTÉRÊT

La Société atteste que les informations provenant de tiers, contenues dans la section 2.3 du présent document de référence ont été, à sa connaissance, fidèlement

reproduites et qu'à la lumière des données référencées dans le présent document de référence, aucun fait susceptible d'avoir une nature significative n'a été omis qui rendrait les informations reproduites inexactes ou trompeuses.

Les personnes intervenant en qualité de tierces parties citées dans le présent document de référence sont notamment :

IMS Management Consulting  
7 Harewood  
Londres NW1 6 JB  
Royaume-Uni

## 5.11 DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

Les documents sociaux suivants peuvent être consultés au siège social de la Société (une copie peut être obtenue) :

- ▶ l'acte constitutif, les statuts, les procès-verbaux des assemblées générales et autres documents sociaux de la Société ;
- ▶ tous rapports, courriers et autres documents, informations financières historiques, évaluations et déclarations établis par un expert à la demande de la Société, dont une partie est incluse ou visée dans le présent document de référence ; et
- ▶ les informations financières historiques de la Société et de sa filiale Laboratoires BioAlliance Pharma pour chacun des deux exercices précédant la publication du présent document de référence.

Les informations financières données au public par la Société (communiqués, présentation des résultats, rapports annuels) sont disponibles sur le site Internet de BioAlliance Pharma à l'adresse suivante : <http://www.bioalliancepharma.com> ou peuvent être demandés à Monsieur Nicolas Fellmann, directeur financier, e-mail : [infofin@bioalliancepharma.com](mailto:infofin@bioalliancepharma.com).

## 5.12 INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

Le périmètre du Groupe est présenté dans le rapport de gestion, à la section 3.1.1.1 du présent document de référence.

## 5.13 INDEX DES INFORMATIONS PUBLIÉES OU RENDUES PUBLIQUES AU COURS DES 12 DERNIERS MOIS

Ce paragraphe tient lieu de document d'information annuel tel que requis par l'article 222-7 du règlement général de l'AMF.

<b>Date</b> <i>(par ordre antéchronologique)</i>	<b>Informations publiées ou rendues publiques</b>	<b>Support</b>
<b>31 mars 2008</b>	BioAlliance Pharma licencie les droits de commercialisation du Loramyc™ à Handok, une société Pharmaceutique Coréenne	Site Internet de la Société, diffusion effective et intégrale
<b>27 mars 2008</b>	BioAlliance Pharma annonce l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché pour le Loramyc® en Allemagne, en Belgique et au Luxembourg	Site Internet de la Société, diffusion effective et intégrale
<b>29 février 2008</b>	BioAlliance Pharma annonce ses Résultats Annuels 2007	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
<b>25 février 2008</b>	BioAlliance Pharma poursuit sa stratégie d'acquisitions ciblées de produits complémentaires après l'annonce de l'arrêt du programme Pafuramidine par Immtech Pharmaceuticals	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
<b>8 février 2008</b>	Chiffre d'affaires consolidé du 4 <sup>e</sup> trimestre 2007. Publication au <i>BALO</i>	Publication au <i>BALO</i> n° 17
<b>30 janvier 2008</b>	Chiffre d'affaires consolidé du 4 <sup>e</sup> trimestre 2007. BioAlliance Pharma annonce une croissance de + 786 % de ses revenus au 4 <sup>e</sup> trimestre 2007. Communiqué.	Site Internet de la Société, diffusion effective et intégrale
<b>21 janvier 2008</b>	BioAlliance Pharma publie son calendrier financier pour l'année 2008 et annonce l'ouverture de son siège européen	Site Internet de la Société, diffusion effective et intégrale
<b>14 janvier 2008</b>	Publication dans un journal d'annonces légale (transfert du siège, augmentation de capital et démission d'un membre du CS)	<i>La Loi</i> – Petites Affiches n° 10
<b>9 janvier 2008</b>	BioAlliance Pharma annonce l'obtention de l'Autorisation de mise sur le marché pour le Loramyc® en Angleterre et au Danemark	
<b>27 décembre 2007</b>	BioAlliance Pharma fait part du communiqué reçu de la Société Immtech Pharmaceuticals	Site Internet de la Société, diffusion effective et intégrale
<b>12 décembre 2007</b>	Renforcement du portefeuille de brevets sur ses nouvelles entités	Site Internet de la Société, diffusion effective et intégrale
<b>5 décembre 2007</b>	Acquisition les droits de commercialisation de la pafuramidine pour l'Europe, dans le traitement de la pneumonie à pneumocystis carinii et construction d'un portefeuille mature dédié aux infections opportunistes du cancer et du sida	Site Internet de la Société, diffusion effective et intégrale
<b>28 novembre 2007</b>	Accélération de sa recherche clinique au plan international Extension aux États-Unis de l'essai de Phase III aciclovir Lauriad®	Site Internet de la Société, diffusion effective et intégrale
<b>16 novembre 2007</b>	Finalisation plus tôt que prévu du recrutement de l'étude clinique pivot de Phase III aux États-Unis pour le Loramyc® dans le traitement de la candidose oropharyngée	Site Internet de la Société, diffusion effective et intégrale
<b>12 novembre 2007</b>	Participation à Natixis Securities MidCap Healthcare Conference	Site Internet de la Société, diffusion effective et intégrale
<b>29 octobre 2007</b>	Annonce d'une très forte progression du chiffre d'affaires et d'une trésorerie renforcée pour le 3 <sup>e</sup> trimestre 2007 Publication au <i>BALO</i>	Publication au <i>BALO</i> n° 134 + Site Internet de la Société, diffusion effective et intégrale

<b>Date</b> <i>(par ordre antéchronologique)</i>	<b>Informations publiées ou rendues publiques</b>	<b>Support</b>
<b>29 octobre 2007</b>	La nouvelle entité de BioAlliance Pharma, AMEP, montre une activité anti-angiogénique et antiproliférative <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> et présentation de ses résultats sur une thérapie innovante conçue pour le traitement du cancer au 15 <sup>e</sup> congrès de l'ESGCT, European Society of Gene and Cell Therapy, Rotterdam 27 – 30 octobre	Site Internet de la Société, diffusion effective et intégrale
<b>22 octobre 2007</b>	Présentation de ses résultats prometteurs <i>in vivo</i> concernant une Nouvelle entité au 15 <sup>e</sup> congrès de l'ESGCT European Society of Gene and Cell Therapy	Site Internet de la Société, diffusion effective et intégrale
<b>25 septembre 2007</b>	Présentation des résultats à l'ECCO 2007 confirmant l'efficacité clinique de l'antifongique de BioAlliance Pharma dans une population à haut risque de candidose	Site Internet de la Société, diffusion effective et intégrale
<b>17 septembre 2007</b>	Les résultats scientifiques présentés à l'ICAAC montrent le profil bien différencié et le large spectre d'action de l'antifongique de BioAlliance Pharma	Site Internet de la Société, diffusion effective et intégrale
<b>14 septembre 2007</b>	Nomination du professeur Christian Auclair en tant que directeur Scientifique	Site Internet de la Société, diffusion effective et intégrale
<b>10 septembre 2007</b>	Participation au MidCap Event les 17 et 18 septembre 2007	Site Internet de la Société, diffusion effective et intégrale
<b>4 septembre 2007</b>	Comptes consolidés du 1 <sup>er</sup> semestre 2007. Des avancées déterminantes pour la croissance de la Société Publication au <i>BALO</i>	<i>BALO</i> n° 114 + Site Internet de la Société, diffusion effective et intégrale
<b>4 septembre 2007</b>	Lancement du premier produit Loramyc® sur le marché français	Site Internet de la Société, diffusion effective et intégrale
<b>3 août 2007</b>	Admission d'actions nouvelles sur l'Eurolist d'Euronext Paris. Augmentation de capital réservée à une catégorie de personnes Publication au <i>BALO</i>	<i>BALO</i> n° 93
<b>26 juillet 2007</b>	Levée de fonds de 40 millions d'euros par voie de placement privé pour accélérer sa croissance	Site Internet de la Société, diffusion effective et intégrale
<b>19 juillet 2007</b>	Chiffre d'affaires consolidé du 2 <sup>e</sup> trimestre 2007 et signature en 2007 de deux accords industriels pour une valeur totale de 80 millions d'euros plus royalties en Europe et aux États-Unis Publication au <i>BALO</i>	Publication au <i>BALO</i> n° 94 + Site Internet de la Société, diffusion effective et intégrale
<b>3 juillet 2007</b>	Accord de licence pour les droits de commercialisation du Loramyc® pour les États-Unis à Phamarceutical, portant sur un montant total de 65 millions de dollars US	Site Internet de la Société, diffusion effective et intégrale
<b>12 juin 2007</b>	Signature de la convention de prix fixant à 4 euros le coût de traitement journalier (PFHT) de sa spécialité Loramyc® sur le marché français, en vue du remboursement et en attente de la parution au <i>Journal officiel</i>	Site Internet de la Société, diffusion effective et intégrale
<b>7 juin 2007</b>	Mise en place sa filiale SpeBio et reçoit 8 millions d'euros de Spepharm en vertu des accords signés	Site Internet de la Société, diffusion effective et intégrale
<b>6 juin 2007</b>	Rapports des commissaires aux comptes sur l'exercice 2006 Publication au <i>BALO</i>	<i>BALO</i> n° 68
<b>3 mai 2007</b>	Participation à BIO 2007	Site Internet de la Société diffusion effective et intégrale
<b>26 avril 2007</b>	Chiffre d'affaires consolidé du 1 <sup>er</sup> trimestre 2007 Publication au <i>BALO</i>	<i>BALO</i> n° 55 + site Internet de la Société, diffusion effective et intégrale
<b>23 avril 2007</b>	Participation au SmallCap Event le 26 et 27 avril 2007	Site Internet de la Société, diffusion effective et intégrale

<b>Date</b> <i>(par ordre antéchronologique)</i>	<b>Informations publiées ou rendues publiques</b>	<b>Support</b>
<b>10 avril 2007</b>	Mise à disposition du document de référence 2006	Site Internet de la Société, diffusion effective et intégrale
<b>6 avril 2007</b>	Avis de convocation à l'assemblée générale Publication au BALO	BALO n° 42
<b>19 mars 2007</b>	Assemblée générale ordinaire du 24 avril 2007 : modalités de mise à disposition des documents préparatoires Publication au BALO	BALO n° 34
<b>8 mars 2007</b>	BioAlliance Pharma annonce la création d'une joint-venture européen avec Spopharm pour la commercialisation du Loramyc® – Communiqué.	Site Internet de l'AMF et de la Société, diffusion effective et intégrale
<b>1<sup>er</sup> mars 2007</b>	BioAlliance Pharma Résultats financiers 2006 Démarrage d'un 3 <sup>e</sup> programme clinique de Phase III (aciclovir Lauriad®) – Communiqué.	Site Internet de la Société, diffusion effective et intégrale
<b>12 février 2007</b>	Chiffre d'affaires consolidé du 4 <sup>e</sup> trimestre 2006 – Publication au BALO.	BALO n° 19
<b>8 février 2007</b>	Information relative au nombre total de droits de vote et au nombre d'actions composant le capital social	Site Internet de la Société
<b>5 février 2007</b>	BioAlliance Pharma chiffre d'affaires consolidé 2006 – Communiqué.	Site Internet de l'AMF et de la Société, diffusion effective et intégrale
<b>1<sup>er</sup> février 2007</b>	BioAlliance Pharma élargit son flottant à 40 % du capital – Communiqué.	Site Internet de l'AMF et de la Société, diffusion effective et intégrale
<b>24 janvier 2007</b>	Extrait du procès-verbal d'augmentation de capital résultant de l'exercice de BSA et de BCE et statuts mis à jour le 2 janvier 2007 – Dépôt n° 7812.	Greffe du tribunal de commerce de Paris
<b>19 janvier 2007</b>	Augmentation de capital résultant de l'exercice de BSA et BCE – Insertion dans un journal d'annonces légales.	La Loi – Petites affiches n° 15
<b>9 janvier 2007</b>	Nouveau contrat de liquidité : fin du contrat avec ING Securities Bank et nouveau contrat avec CM-CIC Securities	Site Internet de l'AMF

## 5.14 TABLE DE CONCORDANCE

Table de concordance document de référence 2007 BioAlliance Pharma

Rubriques Annexe I R 809-2004 Détaillées	Rapport annuel – Document de référence BioAlliance Pharma Titre ou emplacement correspondant
<b>1 Personnes responsables</b>	<b>5.1. Personnes responsables</b>
<b>2 Contrôleurs légaux des comptes</b>	<b>4.4. Contrôleurs légaux des comptes</b>
<b>3 Informations financières sélectionnées</b>	<b>1. Chiffres clés</b>
<b>4 Facteurs de risques</b>	<b>5.3.1. Facteurs de risques et gestion des risques</b>
<b>5 Information sur l'émetteur</b>	
5.1 Histoire et évolution de la Société	<b>2.1.1 Présentation et historique + 3.1. Activité au cours de l'exercice</b>
5.2 Investissements	<b>3.2.1. Profil financier du Groupe</b>
<b>6 Aperçu des activités</b>	<b>2.1. Présentation générale et stratégie</b>
6.1 Principales activités	
6.2 Principaux marchés	<b>2.3. Produits et marchés</b>
<b>7 Organigramme</b>	<b>3.1.1. Rapport de gestion</b>
<b>8 Propriétés immobilières, usines, équipements</b>	<b>5.8. Propriétés immobilières, usines, équipements</b>
<b>9 Examen de la situation financière et du résultat</b>	<b>3. Rapport de gestion et situation financière</b>
<b>10 Trésorerie et capitaux</b>	<b>3.2.2. Financement</b>
<b>11 Recherche et développement, brevets, licences</b>	<b>2.2. Recherche et développement</b>
<b>12 Information sur les tendances</b>	<b>3.1.5. Évolution prévisible et perspectives d'avenir</b>
<b>13 Prévisions et estimations de bénéfices</b>	<b>N/A</b>
<b>14 Organes d'administration, de direction et de surveillance et direction générale</b>	<b>5.2.1. Mandats des membres du Directoire et du CS</b>
<b>15 Rémunération et avantages</b>	<b>5.2.2. Rémunération et avantages</b>
<b>16 Fonctionnement des organes d'administration de direction ou de surveillance.</b>	<b>5.2.3. Fonctionnement des organes de direction et de surveillance</b>
<b>17 Salariés</b>	<b>5.5. Salariés</b>
<b>18 Principaux actionnaires</b>	<b>3.1.6.4. et 5.6.1. Principaux actionnaires</b>
<b>19 Opérations avec des apparentés</b>	<b>5.9. Contrats importants et opérations avec des apparentés</b>
<b>20 Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de l'émetteur</b>	<b>4 États financiers</b>
20.8 Procédures judiciaires et d'arbitrage	<b>5.3.3.8. Risques liés aux litiges</b>
20.9 Changement significatif de la situation financière ou commerciale	<b>3.1.5. Évolution prévisible et perspectives d'avenir</b>
<b>21 Informations complémentaires</b>	
<b>21.1 Capital social</b>	<b>5.6.2. Capital social</b>
<b>21.2 Actes constitutifs et statuts</b>	<b>5.7. Actes constitutifs et statuts</b>
<b>22 Contrats Importants: résumés.</b>	<b>5.9. Contrats importants et opérations avec des apparentés</b>
<b>23 Infos provenant de tiers, d'experts</b>	<b>5.10. Infos provenant de tiers, d'experts</b>
<b>24 Documents accessibles au public</b>	<b>5.11. Documents accessibles au public</b>
<b>25 Information sur les participations</b>	<b>5.12. Information sur les participations</b>

## GLOSSAIRE

Termes en français	Définitions
<b>AFSSAPS</b>	Agence Française de Sécurité Sanitaire de Produits de Santé.
<b>AMEP</b>	Peptide issu du domaine Disintegrine de l'ADAM-15.
<b>ANVAR</b>	Agence Nationale de Valorisation de la Recherche.
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché.
<b>Assurance de la qualité</b>	L'assurance de la qualité est un concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les produits mis à disposition sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. Les bonnes pratiques de prélèvement, transport, fabrication, conservation font partie de l'assurance de la qualité.
<b>BDPME</b>	Banque de Développement des Petites et Moyennes Entreprises.
<b>BPC (Bonnes Pratiques Cliniques)</b>	Bonnes pratiques cliniques ensemble des mesures assurant la qualité des essais cliniques.
<b>BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication)</b>	Partie de l'assurance de la qualité pharmaceutique qui garantit que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à l'usage prévu et en conformité avec les spécifications de ces médicaments.
<b>BSA</b>	Bons de Souscriptions d'Actions.
<b>BCE</b>	Bons de Créateur d'Entreprise, anciennement BSPCE – Bon de Souscriptions de Parts de Créateurs d'Entreprise.
<b>CMI</b>	Concentration Minimale Inhibitrice.
<b>CNRS</b>	Centre National de la Recherche Scientifique.
<b>CRO</b>	<i>Contract Research Organization</i> – Organisation de recherche sous contrat.
<b>Dose limitante de toxicité (TDL)</b>	Dose pour un médicament donné pour laquelle une toxicité apparaît. Cette dose permet de définir la dose thérapeutique qui sera nécessairement inférieure.
<b>EMEA</b>	<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i> – Agence Européenne pour l'Evaluation des Produits Médicaux, aujourd'hui l'Agence Européenne du Médicament.
<b>Essai clinique</b>	Tout essai systématique d'un médicament chez l'homme, qu'il s'agisse de volontaires malades ou sains, afin de mettre en évidence ou de vérifier les effets, d'identifier tout effet indésirable, d'en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'extraction pour établir l'efficacité et la sécurité d'emploi du médicament en question.
<b>Étude pharmacocinétique</b>	Paramètre de cinétique du médicament étudié dans différents compartiments (le sang, les tissus).
<b>Étude pharmacodynamique</b>	Étude des doses efficaces et de la durée d'efficacité thérapeutique.
<b>Étude randomisée</b>	Étude dans laquelle les patients sélectionnés sont répartis de façon aléatoire entre les différents groupes étudiés.
<b>Étude pivot</b>	Étude clinique servant à l'enregistrement d'un médicament.
<b>Événement indésirable</b>	Toute manifestation nocive et non voulue subie par une personne participant à un essai clinique, qu'elle soit considérée ou non comme liée au(x) médicament(s) de l'essai et quelle que soit la cause de cette manifestation.
<b>Événements indésirables graves</b>	Un événement indésirable grave est un événement indésirable ayant pu contribuer à la survenue d'un décès, susceptible de mettre la vie de la personne en danger qui entraîne une invalidité ou une incapacité, ou qui provoque ou prolonge une hospitalisation.

Termes en français	Définitions
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i> – Agence américaine d'enregistrement des médicaments.
<b>HCC</b>	<i>Hepatocellular Carcinoma</i> – en français HCC ou Carcinome Hépatocellulaire – cancer primitif du foie.
<b>ICH</b>	<i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i> – Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des médicaments à usage humain.
<b>IFRS</b>	<i>International Financial Reporting Standards</i> – Normes de comptabilité européenne.
<b>IGR</b>	Institut Gustave Roussy.
<b>IND</b>	<i>Investigational New Drug</i> – Demande d'autorisation de démarrage d'essai clinique auprès de la FDA pour les nouveaux médicaments innovants.
<b>INSERM</b>	Institut national de la santé et de la recherche médicale.
<b>Investigateur(s)</b>	Personne(s) physique(s) qui dirige(nt) et surveille(nt) la réalisation de l'essai ; elle(s) est (sont) responsable(s) de la protection, de la santé et du bien-être des personnes qui se prêtent à l'essai. L'investigateur est un médecin justifiant d'une expérience appropriée. Lorsqu'un essai est confié à plusieurs investigateurs, un investigateur coordonnateur est désigné par le promoteur.
<b>In vivo</b>	Manipulation effectuée dans le corps du patient ou de l'animal.
<b>ISO 9000 (9001, 9002, 9003)</b>	Système qualité – Modèle pour l'assurance de la qualité en conception, développement, production, installation et prestations associées.
<b>Lot</b>	Quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit fabriqué en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.
<b>Lysat</b>	Type d'extrait cellulaire.
<b>Médicament</b>	On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions organiques.
<b>MDR</b>	Gène de <i>Multi Drug Resistance</i> – codant pour des protéines transmembranaires rejetant les produits ou les drogues à l'extérieur des cellules.
<b>NE</b>	<i>New Entities</i> – Nouvelles entités chimiques et biologiques.
<b>Observance</b>	Adhésion du patient à son traitement (bon suivi thérapeutique).
<b>ORA</b>	Obligation Remboursable en Action.
<b>PCT</b>	<i>Patent Cooperation Treaty</i> – Traité de coopération en matière de brevets. Le PCT est un traité international qui prévoit une procédure de dépôt normalisée pour l'obtention de brevets étrangers dans les pays signataires.
<b>Phase I</b>	Cette phase correspond aux premiers essais cliniques. Elle doit évaluer la tolérance du médicament sur un petit nombre de sujets volontaires (le plus souvent sains) et permettre de réaliser les premières études sur le devenir du médicament dans l'organisme.
<b>Phase II</b>	Cette phase est divisée en deux sous-phases. La Phase II-A qui a comme objectif d'étudier les effets du médicament sur un petit nombre de sujets volontaires (le plus souvent sains) et de compléter les études de pharmacocinétique. La Phase II-B doit évaluer la tolérance (effets indésirables) et l'efficacité du médicament sur un nombre limité de malades et déterminer la posologie.

Termes en français	Définitions
<b>Phase III</b>	Cette phase a pour objectif de confirmer et compléter les résultats relatifs à l'efficacité et à la tolérance du médicament sur un nombre suffisant de malades. Elle doit aussi permettre d'étudier les effets indésirables et d'évaluer le bilan efficacité/sécurité, vis-à-vis d'un traitement de référence.
<b>Phase IV</b>	Cette phase correspond aux essais réalisés après l'AMM. Elle s'effectue sur un très grand nombre de patients. Son objectif est d'affiner la connaissance du médicament et des effets indésirables, d'adapter la posologie pour des cas particuliers et enfin d'évaluer la stratégie du traitement.
<b>Promoteur</b>	Personne physique ou morale qui prend l'initiative d'un essai clinique et qui assume la responsabilité du lancement et de la gestion.
<b>Protocole</b>	Document décrivant la justification, les objectifs, la méthodologie et les méthodes statistiques de l'essai et qui précise les conditions dans lesquelles cet essai doit être réalisé et géré.
<b>Rapport bénéfice/risque</b>	Rapport entre les bénéfices escomptés d'un médicament et les risques éventuels.
<b>Recherche biomédicale</b>	Essai ou expérimentation organisée et pratiquée sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales.
<b>SICAV</b>	Société d'investissement à capital variable.
<b>Suivi de la réponse immune</b>	Ensemble des techniques permettant de suivre l'induction et la cinétique de la réponse immune. Dans le cas de l'immunothérapie, le suivi des réponses T (médiées par les lymphocytes T) est particulièrement pertinent.
<b>SO</b>	<i>Stock-options – Options de souscription d'action</i>
<b>Traçabilité</b>	Ensemble des informations et des mesures prises pour suivre et retrouver rapidement chacune des étapes d'un processus.
<b>Validation</b>	Établissement de la preuve que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout procédé, procédure, matériel ou matière première, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés et les spécifications fixées.
<b>VIH</b>	Virus d'Immunodéficience Humaine.
<b>VHS</b>	Virus Herpès Simplex.

# SOMMAIRE

## CHAPITRE 1. BIOALLIANCE PHARMA EN BREF

1.1.	BioAlliance Pharma en 2007	1
1.2.	Message des dirigeants	2
1.3.	Une année internationale	6
1.4.	Chiffres clés : une année de croissance	8
1.5.	BioAlliance Pharma en bourse	10

## CHAPITRE 2. BIOALLIANCE PHARMA : ACTIVITÉ ET STRATÉGIE 16

2.1.	Présentation générale et stratégie	16
2.1.1.	Présentation de la Société et historique	16
2.1.2.	Modèle économique et stratégie de croissance	17
2.1.3.	Avantages compétitifs	19
2.1.4.	Développement commercial et internationalisation	21
2.2.	Recherche et Développement	21
2.2.1.	Principes et organisation	21
2.2.2.	Cadre réglementaire	22
2.2.3.	Projets en Recherche & Développement	24
2.2.4.	Propriété intellectuelle, brevets et licences	27
2.3.	Produits et marchés	29
2.3.1.	Loramyc® et le marché de la candidose oropharyngée	30
2.3.2.	Aciclovir Lauriad® et le marché de l'herpès labial	34
2.3.3.	Fentanyl Lauriad® et le marché de la douleur des patients cancéreux	35
2.3.4.	Doxorubicine Transdrug® et le marché du cancer du foie	36
2.3.5.	BA011 – inhibiteurs d'intégrase et marché de l'infection à VIH	37
2.3.6.	BA015 – AMEP™ et marché du mélanome	38
2.3.7.	BA016/023 et marché des cancers invasifs	38

## CHAPITRE 3. RAPPORT DE GESTION ET SITUATION FINANCIÈRE 42

3.1.	Rapport de gestion	42
3.1.1.	Situation et évolution de l'activité de la Société et du Groupe au cours de l'exercice	42
3.1.2.	Présentation des comptes sociaux et affectation du résultat de BioAlliance Pharma	45
3.1.3.	Présentation des comptes du Groupe	46
3.1.4.	Situation financière et principaux risques auxquels la Société et le Groupe sont confrontés	47
3.1.5.	Evolution prévisible et perspectives d'avenir	47
3.1.6.	Evolution du titre et autres informations concernant le capital	48
3.1.7.	Options d'achat ou de souscription d'actions réservées au personnel salarié et aux dirigeants	52
3.1.8.	Exposé et explication des éléments pouvant avoir une incidence en cas d'offre publique	53
3.1.9.	Mandats sociaux et rémunération des membres du directoire et du Conseil de surveillance	54
3.1.10.	Informations sur les conséquences sociales et environnementales	58
3.2.	Trésorerie et financement	63
3.2.1.	Profil financier du Groupe	63
3.2.2.	Financements	64

<b>CHAPITRE 4.</b>	<b>ÉTATS FINANCIERS</b>	<b>68</b>
4.1.	<b>Comptes consolidés du Groupe</b>	<b>69</b>
4.2.	<b>Comptes sociaux de BioAlliance Pharma SA</b>	<b>91</b>
4.3.	<b>Autres informations financières</b>	<b>111</b>
4.4.	<b>Contrôleurs legaux des comptes</b>	<b>112</b>
4.4.1.	Identification et honoraires	112
4.4.2.	Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés	113
4.4.3.	Rapport général des commissaires aux comptes sur les comptes annuels	114
4.4.4.	Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées de l'exercice clos le 31 décembre 2007	115
4.5.	<b>Rapport financier annuel</b>	<b>116</b>
<b>CHAPITRE 5.</b>	<b>INFORMATIONS JURIDIQUES SUR LA SOCIÉTÉ</b>	<b>120</b>
5.1.	<b>Personnes responsables</b>	<b>120</b>
5.2.	<b>Gouvernement d'entreprise</b>	<b>121</b>
5.2.1.	Mandats des dirigeants membres du Directoire et du Conseil de surveillance de la société	121
5.2.2.	Rémunérations et avantages	122
5.2.3.	Fonctionnement des organes de surveillance et de direction	124
5.3.	<b>Facteurs de risque et Gestion des risques</b>	<b>126</b>
5.3.1.	Les risques liés à l'activité de la Société	126
5.3.2.	Risques financiers	130
5.3.3.	Risques juridiques	131
5.3.4.	Assurance et couverture des risques	133
5.4.	<b>Contrôle interne : rapport du Président du Conseil de surveillance sur les conditions d'organisation et de préparation des travaux du Conseil de surveillance et sur les procédures de contrôle interne mises en place par la Société</b>	<b>134</b>
5.4.1.	Conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil de surveillance	134
5.4.2.	Procédures de contrôle interne mises en place par la Société	136
5.4.3.	Rapport des commissaires aux comptes sur les procédures de contrôle interne liées à l'information comptable et financière pour l'exercice clos le 31 décembre 2007	139
5.5.	<b>Salariés</b>	<b>140</b>
5.5.1.	Nombre de salariés	140
5.5.2.	Options consenties aux salariés et contrats d'intéressement et de participation	140
5.6.	<b>Informations relatives à l'actionariat et au capital</b>	<b>140</b>
5.6.1.	Principaux actionnaires	140
5.6.2.	Capital social	142
5.7.	<b>Acte constitutif et statuts</b>	<b>147</b>
5.7.1.	Objet social (article 2 des statuts)	147
5.7.2.	Organes de direction et de surveillance (articles 14, 15, 16 et 17 des statuts)	148
5.7.3.	Droits et obligations attachés aux actions – Catégories d'actions (articles 7 et 12 des statuts)	148
5.7.4.	Actions nécessaires pour modifier les droits des actionnaires	148
5.7.5.	Convocations et participation aux assemblées (articles 20 et 22 des statuts)	148
5.7.6.	Clauses susceptibles d'avoir une incidence sur le changement de contrôle	148
5.7.7.	Franchissements de seuils (article 8 des statuts)	148
5.7.8.	Modifications du capital social (article 9 des statuts)	149

5.8.	Propriétés immobilières, usines et équipements .....	149
5.9.	Contrats importants et opérations avec des apparentés .....	149
5.10.	Informations provenant de tiers, déclarations d'experts et déclarations d'intérêt .....	149
5.11.	Documents accessibles au public .....	149
5.12.	Informations sur les participations .....	149
5.13.	Index des informations publiées ou rendues publiques au cours des 12 derniers mois .....	150
5.14.	Table de concordance .....	153
<b>GLOSSAIRE</b> .....		<b>154</b>





En application de l'article L 621-8-1-I du code monétaire et financier et de son règlement général, notamment de l'article 212-13, l'Autorité des marchés financiers a enregistré le présent document de référence le 11 avril 2008 sous le numéro de visa R. 08-021.

Ce document ne peut être utilisé à l'appui d'une opération financière que s'il est complété par une note d'opération visée par l'Autorité des marchés financiers. Il a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires. L'enregistrement n'implique pas l'authentification par l'AMF des éléments comptables et financiers présentés.

Des exemplaires du présent document de référence sont disponibles sans frais au siège social de BioAlliance Pharma, 49, boulevard du général Martial Valin – 75015 Paris ainsi que sur le site Internet de BioAlliance Pharma : <http://www.bioalliancepharma.com> et sur le site Internet de l'Autorité des marchés financiers : [www.amf-france.org](http://www.amf-france.org).



Société anonyme à directoire et conseil de surveillance  
au capital de 3 115 473,50 euros  
Siège social 49, boulevard du général Martial Valin – 75015 Paris  
410 910 095 R.C.S. Paris

[www.bioalliancepharma.com](http://www.bioalliancepharma.com)